

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 693**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2011 E 17167832 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3222620**

54 Título: **Derivados de cianoquinolina**

30 Prioridad:

09.06.2010 CN 201010199467

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

14.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZHANG, HESHENG;
CHEN, YINGWEI y
HE, QINGCHAO**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 773 693 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de cianoquinolina

5 CAMPO

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

ANTECEDENTES

10

En todo el mundo, los tumores, incluyendo el cáncer, son uno de los principales factores que conducen a la muerte. Aunque hay un considerable desarrollo en el descubrimiento de nuevos métodos para tratar los tumores, las principales opciones de terapia siguen siendo la operación quirúrgica, la quimioterapia y la radioterapia. Estos tres métodos de tratamiento terapéutico pueden usarse solos o en combinación. Sin embargo, la operación quirúrgica y la radioterapia generalmente son útiles para pacientes en los que se ha identificado el tipo de tumor. La operación quirúrgica y la radioterapia tienen limitaciones para pacientes cuyo tumor se ha diseminado. Generalmente, la quimioterapia es útil para tratar pacientes que tienen cáncer metastásico o carcinoma difuso, tal como leucemia. Aunque la quimioterapia tiene valor terapéutico, normalmente no cura las enfermedades ya que las células cancerosas de los pacientes son tolerantes a los fármacos de la quimioterapia.

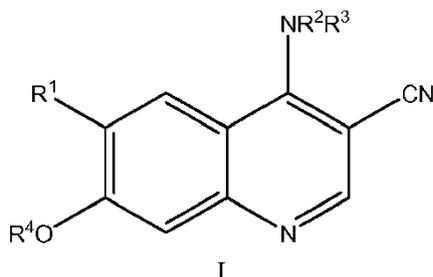
20

Por lo tanto, existe una necesidad de nuevas sustancias quimioterapéuticas para tratar tumores. En este sentido, diferentes investigadores están haciendo continuos esfuerzos para descubrir nuevos fármacos quimioterapéuticos potencialmente eficaces.

25 COMPENDIO

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

30



en donde:

35

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilacilamino sustituido o sin sustituir, alquenilacilamino sustituido o sin sustituir, alquililacilamino sustituido o sin sustituir, arilacilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir;

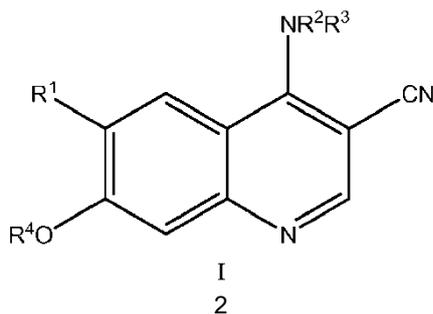
40

cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

o R² y R³ junto con átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo sustituido o sin sustituir; y R⁴ es heterociclilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

En un aspecto, la presente solicitud se refiere a un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de un tumor en un mamífero,

45



en donde:

- 5 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilacilamino C₁-C₆, alquenilacilamino C₂-C₆, alquilacilamino C₂-C₆, arilacilamino C₆-C₁₈ y amino sustituido con alquilo C₁-C₆;
- 10 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo C₇-C₂₄, arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₂-C₆, halógeno, aralquilo C₇-C₂₄, heteroaralquilo C₆-C₂₄, ariloxi C₆-C₁₈ y heteroariloxi C₅-C₁₈ y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona entre el grupo que
- 15 consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilacilamino C₆-C₁₈, arilsulfonilamino C₆-C₁₈, heteroarilacilamino C₅-C₁₈, cicloalquilacilamino C₃-C₁₀, arilaminoacilo C₆-C₁₈, aralquilo C₇-C₂₄, heteroaralquilo C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈; o R² y R³ junto con átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo C₃-C₁₈ sustituido o sin sustituir; y R⁴ es heterociclilo C₃-C₁₈ sustituido o sin sustituir o heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir; y
- 20 en donde el tumor se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, osteosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma y otro sarcoma; tumor de seno; cánceres de uréter, vejiga, próstata y de otro sistema urogenital; cáncer de esófago; cáncer de hígado; cáncer de riñón; cáncer endocrino; cáncer de piel; melanoma; y cáncer de cerebro o del sistema nervioso central (SNC; glioma).
- 25 En el presente documento se describe una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 En el presente documento se describe un método para el tratamiento y/o prevención de un tumor en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo.
- 35 En el presente documento se describe un método para inhibir el crecimiento de células tumorales, que comprende poner en contacto las células tumorales con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo.
- 40 En el presente documento se describe un método para inhibir la sobreexpresión o mutación de una tirosina cinasa receptora en un mamífero, que comprende poner en contacto la tirosina cinasa receptora con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo.
- 45 En el presente documento se describe un método para el tratamiento y/o prevención de una anomalía fisiológica causada por la sobreexpresión o mutación de una tirosina cinasa receptora en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

- 50 Ciertos grupos químicos nombrados en el presente documento van precedidos de una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se van a encontrar en el grupo químico indicado. Por ejemplo, alquilo C₇-C₁₂ describe un grupo alquilo, como se define más adelante, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilo C₃-C₁₀ describe un grupo cicloalquilo, como se define más adelante, que tiene un total de 3 a 10 átomos
- 55 de carbono. El número total de átomos de carbono en la notación abreviada no incluye los carbonos que puedan existir en los sustituyentes de los grupos descritos.

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

- 60 "Amino" se refiere al grupo -NH₂. El grupo amino puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo, alquenilo, alquino, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquino, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y similares.
- "Ciano" se refiere al grupo -CN.
- 65 "Hidroxi" se refiere al grupo -OH.

"Imino" se refiere a un sustituyente =NH.

"Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

"Oxo" se refiere a un sustituyente =O.

"Tio" se refiere un sustituyente =S.

5 "Trifluorometilo" se refiere al grupo -CF₃.

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

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

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

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

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

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

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

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

"Alquino" se refiere a un grupo de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferentemente de dos a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (en donde t es de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en donde t es de 0 a 2) y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es de 1 a 2).

50 En algunas realizaciones, el grupo alquino es alquino C₂-C₁₂.

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

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

55 "Alquileno" o "cadena alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula de un grupo, que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etilideno, propilideno, *n*-butilideno y similares. La cadena alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y a otros grupos a través de un enlace sencillo. La cadena alquileno puede estar unida al resto de la molécula y al grupo a través de un carbono dentro de la cadena o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, la cadena alquilideno puede estar opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsililo, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (en donde t es de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es

de 1 a 2), $-S(O)_tR^{16}$ (en donde t es de 0 a 2) y $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en donde t es de 1 a 2).

En algunas realizaciones, el grupo alquileo es alquilideno C_1-C_{12} .

5 En algunas realizaciones, el grupo alquileo es alquilideno C_1-C_8 .

En algunas realizaciones, el grupo alquileo es alquilideno C_1-C_6 .

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

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

En algunas realizaciones, el grupo alquenileno es alquenilideno C_2-C_8 .

25 En algunas realizaciones, el grupo alquenileno es alquenilideno C_2-C_6 .

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

30 "Alcoxilalquilo" se refiere a un grupo de la fórmula $-R_a-O-R_a$, donde cada R_a es independientemente un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier carbono en cualquier grupo alquilo. Cada parte alquilo del grupo alcoxilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

35 "Ariilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático, monocíclico o bicíclico, que consiste únicamente en hidrógeno y carbono y que contiene de seis a dieciocho átomos de carbono, donde el sistema de anillo puede estar parcialmente saturado. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, grupos tales como fenilo, naftilo y fluorenilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir grupos arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (en donde t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (en donde t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (en donde t es de 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en donde t es de 1 a 2).

40 En algunas realizaciones, el grupo arilo es arilo C_6-C_{18} .

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

50 En algunas realizaciones, el grupo arilo es arilo C_6-C_{10} .

"Aralquilo" se refiere a un grupo de la fórmula $-R_aR_b$, donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente y R_b es uno o más grupos arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. La parte arilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente.

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

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

65 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo no aromático, monocíclico o multicíclico, estable, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillo condensado o puentado y que tiene de tres a dieciocho átomos de carbono, preferentemente de tres a quince átomos de carbono, preferentemente de tres

a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. El grupo monocíclico comprende, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El grupo multicíclico comprende, por ejemplo, adamantanilo, norcamphanilo, decalinilo, 7,7-dimetilbisciclo[2.2.1]heptilo y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" pretende incluir grupos cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (en donde t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (en donde t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (en donde t es de 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en donde t es de 1 a 2).

En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃-C₁₈.

En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃-C₁₅.

En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃-C₁₀.

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

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

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

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

En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo C₃-C₁₈.

En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo C₃-C₁₂.

En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo C₃-C₁₀.

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

"Heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo aromático de 5 a 18 miembros, que contiene de uno a diecisiete átomos de carbono y de uno a diez heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para el fin de la presente invención, el grupo heteroarilo puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que pueden incluir sistemas de anillo condensados o puenteados. Además, el átomo de nitrógeno, carbono o azufre en el grupo heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado, y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente

cuaternizado. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepanilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzodioxolanilo, benzodioxadienilo, benzopiranilo, benzopironilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridilo, 5 carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, naftilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 2,3-naftiridinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolilo, quinuclidinilo, isoquinolilo, tetrahydroquinolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo. A menos 10 que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" pretende incluir los grupos heteroarilo que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tio, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (en donde t es de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t es de 0 a 2) y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es de 1 a 2).

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

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

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

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo de la fórmula -R_aR_f, donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido 25 anteriormente, y R_f es un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente. La parte heteroarilo del grupo heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alquilo del heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

30 En la definición de los grupos que se han descrito anteriormente, cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; cada R¹⁵ es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenosa o alquilenosa lineal o ramificada; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo.

35 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancias descritas posteriormente pueden suceder o no, y que el suceso, circunstancia o material posteriormente descrito, y que la memoria descriptiva incluye casos en los que dicho evento o circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el arilo puede estar sustituido o no, y que la memoria descriptiva incluye el arilo sustituido y el arilo que no está sustituido. 40

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

45 "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácidos como de bases.

"Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de bases libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de cualquier otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos, tal como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfánico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutámico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido olefínico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica 65 y propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de ninguna otra manera. Estas sales

se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son sales inorgánicas preferidas las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminatanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucosamina, teobromina, trietanolamina, trometamol, purina, piperazina, piperidina, N-etil piperidina, resina de poliamina y similares. Son bases orgánicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

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

Todos los polimorfos y hábitos cristalinos de la especie anterior también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

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

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

Un "isómero cis-trans" se refiere a una molécula que tiene la fórmula molecular, en la que existe una configuración espacial de distancias relativas diferentes entre los radicales o átomos adyacentes debida a factores tales como la presencia de un doble enlace o un anillo, que bloquea la rotación libre de un enlace.

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

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

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido de forma covalente que libera el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal manera que se escindan las modificaciones, ya sea mediante manipulación rutinaria o *in vivo*, al

compuesto precursor de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional alcohol en los compuestos de la presente invención y similares.

También se describen en el presente documento los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos divulgados. Tales productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares de los compuestos administrados, principalmente debido a procedimientos enzimáticos. Por lo tanto, la invención incluye compuestos producidos por un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de la invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican típicamente administrando un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono o a un ser humano, dejando tiempo suficiente para que produzca y aislando sus productos de conversión de orina, sangre u otras muestras biológicas.

"Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos, tales como animales de laboratorio y mascotas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos tales como fauna y similares.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptable en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a un mamífero, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos farmacéuticamente aceptables para el uso. La composición farmacéutica es propicia para la administración de un compuesto a un organismo. Existen diversas vías de administración de un compuesto en la técnica incluyendo, pero sin limitación, administración oral, administración por inyección, administración en aerosol, administración parenteral y administración tópica. Las composiciones farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares, o con un ácido orgánico.

El término "vehículo" define un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, generalmente se usa dimetilsulfóxido (DMSO) como vehículo, ya que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos en células o tejidos de un organismo.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, sustancia de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente osmótico, disolvente o emulsionante que se haya aprobado por las autoridades nacionales reguladoras de fármacos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

La expresión "fisiológicamente aceptable" define un vehículo o un diluyente que no anula las propiedades y actividades biológicas de un compuesto.

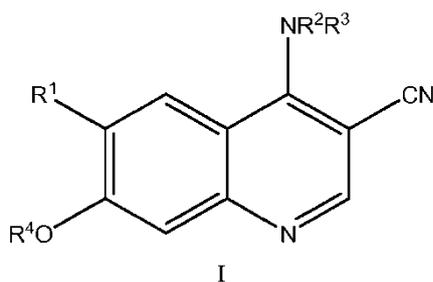
"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, del tumor en el mamífero, preferentemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, la vía de administración y la edad del mamífero a tratar, pero se puede determinar rutinariamente por el experto en la materia teniendo en consideración su propio conocimiento y la presente divulgación.

"Tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, incluye el tratamiento del tumor en un mamífero, preferentemente un ser humano, que tiene el tumor, e incluye:

- (i) prevenir la aparición del tumor en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al tumor pero aún no se ha diagnosticado que lo tenga;
- (ii) inhibir el tumor, es decir, detener su desarrollo; o
- (iii) aliviar el tumor, es decir, provocar la regresión del tumor; o
- (iv) aliviar los síntomas causados por el tumor.

Realizaciones específicas

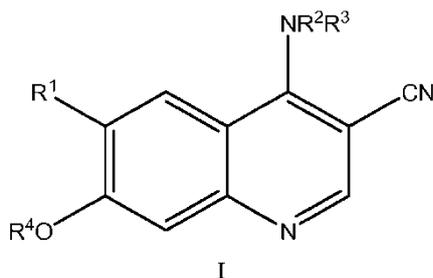
En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo,



en donde:

- 5 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilacilamino sustituido o sin sustituir, alquenilacilamino sustituido o sin sustituir, alquililacilamino sustituido o sin sustituir, arilacilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir;
 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 10 o R² y R³ junto con átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo sustituido o sin sustituir; y
 R⁴ es heterociclilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

En un aspecto, la presente solicitud se refiere a un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del
 15 mismo, o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de un tumor en un mamífero,



en donde:

- 20 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilacilamino C₁-C₆, alquenilacilamino C₂-C₆, alquililacilamino C₂-C₆, arilacilamino C₆-C₁₈ y amino sustituido con alquilo C₁-C₆;
 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo C₇-C₂₄, arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el
 25 arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₂-C₆, halógeno, aralquilo C₇-C₂₄, heteroaralquilo C₆-C₂₄, arilo C₆-C₁₈ y heteroarilo C₅-C₁₈ y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona entre el grupo que
 consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilacilamino C₆-C₁₈, arilsulfonilamino C₆-C₁₈, heteroarilacilamino C₅-C₁₈, cicloalquilacilamino C₃-C₁₀, arilaminoacilo C₆-C₁₈, aralquilo C₇-C₂₄, heteroaralquilo C₆-C₂₄ y arilo C₆-C₁₈;
 o R² y R³ junto con átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo C₃-C₁₈ sustituido o sin sustituir; y
 30 R⁴ es heterociclilo C₃-C₁₈ sustituido o sin sustituir o heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir; y
 en donde el tumor se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, osteosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma y otro sarcoma; tumor de seno; cánceres de uréter, vejiga, próstata y de otro sistema urogenital; cáncer de esófago; cáncer de hígado; cáncer de riñón; cáncer endocrino; cáncer de piel; melanoma; y cáncer de cerebro o del sistema nervioso central
 35 (SNC; glioma).

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

40 en donde:

- R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilacilamino C₁-C₆, alquenilacilamino C₂-C₆, alquililacilamino C₂-C₆, arilacilamino C₆-C₁₈, amino sustituido con alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆;
 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo C₇-C₂₄, arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el
 45 arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₂-C₆, halógeno, aralquilo C₇-C₂₄, heteroaralquilo C₆-C₂₄, arilo C₆-C₁₈ y heteroarilo C₅-C₁₈ y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona entre el grupo que

consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilacilamino C₆-C₁₈, arilsulfonilamino C₆-C₁₈, heteroarilacilamino C₅-C₁₈, cicloalquilacilamino C₃-C₁₀, arilaminoacilo C₆-C₁₈, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈; o R² y R³ junto con átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo C₃-C₁₅ sustituido o sin sustituir; y R⁴ es tetrahidrofuranoílo.

5

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

10

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilacilamino C₁-C₆, alquenilacilamino C₂-C₆, alquinilacilamino C₂-C₆, arilacilamino C₆-C₁₈, amino sustituido con alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆; uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona entre el grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄, ariloxi C₆-C₁₈ y heteroariloxi C₅-C₁₈ y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilacilamino C₆-C₁₈, arilsulfonilamino C₆-C₁₈, heteroarilacilamino C₅-C₁₈, cicloalquilacilamino C₃-C₁₀, arilaminoacilo C₆-C₁₈, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈; y R⁴ es tetrahidrofuranoílo.

20

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

25

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilacilamino C₁-C₆, alquenilacilamino C₂-C₆ y arilacilamino C₆-C₁₈; uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona entre el grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄ y arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄, ariloxi C₆-C₁₈, heteroariloxi C₅-C₁₈ y heteroaralquiloxi C₆-C₂₄; y R⁴ es tetrahidrofuranoílo.

30

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

35

R¹ es alquenilacilamino C₂-C₆; uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona entre el grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄ y arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄ y heteroaralquiloxi C₆-C₂₄; y R⁴ es tetrahidrofuranoílo.

40

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

45

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en 4-(dimetilamino)-but-2-enamido, 4-(dietilamino)-but-2-enamido, 4-(piperidin-1-il)-but-2-enamido, 4-(morfolin-4-il)-but-2-enamido, 4-(*tert*-butilamino)-but-2-enamido, 4-(bencilamino)-but-2-enamido, 4-(6-hidroxihexilamino)-but-2-enamido, 4-(2-metoxiletilamino)-but-2-enamido, 2-(piperidin-4-ilideno)acetamido, 2-(1-metilpiperidin-4-ilideno)acetamido, 4-(dietanolamino)-but-2-enamido, 4-(N-metilmetoxiletilamino)-but-2-enamido, 4-(N-metiletanolamino)-but-2-enamido, 4-(dimetoxiletilamino)-but-2-enamido, 4-(N-metil-6-amino-1-hexanolil)-but-2-enamido, 4-(N-metilbencilamino)-but-2-enamido, 2-(1-etilpiperidin-4-ilideno)acetamido, 2-(1-(2-metoxiletil)piperidin-4-ilideno)acetamido, acrilamido, but-2-enamido, 3-metil-but-2-enamido y 2-(pirrolidin-3-ilideno)acetamido; uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona entre el grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄ y arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄ y heteroaralquiloxi C₆-C₂₄; y R⁴ es tetrahidrofuranoílo.

60

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

65

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

- 5 uno de R² y R³ es H, mientras que el otro es arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄, alquinilo C₂-C₆ y aralquiloxi C₇-C₂₄; y
R⁴ es tetrahidrofuranoílo.

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

- 15 R¹ es alquenilacilamino C₂-C₆;
R² y R³ junto con átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo C₃-C₁₅ sustituido o sin sustituir; y
R⁴ es tetrahidrofuranoílo.

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

- 25 R¹ es 2-(piperidin-4-ilideno)acetamido;
R² y R³ junto con átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo C₃-C₁₅ sustituido o sin sustituir; y
R⁴ es tetrahidrofuranoílo.

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

- 35 R¹ es alquenilacilamino C₂-C₆;
uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈; y
R⁴ es hexahidropiridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

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

- 45 R¹ es 2-(piperidin-4-ilideno)acetamido;
uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo es aralquiloxi C₇-C₂₄; y
R⁴ es hexahidropiridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

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

- 55 R¹ es 2-(pirrolidin-3-ilideno)acetamido;
uno de R² y R³ es H, mientras que el otro es heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido con ariloxi; y
R⁴ es hexahidropiridilo opcionalmente sustituido con C₁-C₆ alquilo.

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

- 65 R¹ es alquenilacilamino C₂-C₆;
uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈, y un

sustituyente en el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈; y R⁴ es piridinilo.

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

10 R¹ es 2-(piperidin-4-ilideno)acetamido;
uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈; y R⁴ es piridinilo.

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

20 R¹ es 2-(pirrolidin-3-ilideno)acetamido;
uno de R² y R³ es H, mientras que el otro es heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido con ariloxi C₆-C₁₈; y R⁴ es piridinilo.

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

30 R¹ es 4-(dietilamino)-but-2-enamido;
uno de R² y R³ es H, mientras que el otro es arilo C₆-C₁₈ sustituido con halógeno; y R⁴ es piridinilo.

Métodos de uso

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

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

45 Como se entenderá por un experto en la materia, "necesidad" no es un término absoluto y simplemente implica que el paciente puede beneficiarse del tratamiento del agente antitumoral. Por "paciente" pretende indicarse un organismo que se beneficia del uso del agente antitumoral. Por ejemplo, cualquier organismo con el cáncer, tal como un carcinoma colorrectal, un carcinoma de próstata, un adenocarcinoma de mama, un carcinoma de pulmón no microcítico, un carcinoma de ovario, mielomas múltiples, un melanoma y similares, puede beneficiarse de la aplicación
50 del agente antitumoral que a su vez puede reducir la cantidad de cáncer presente en el paciente. En un caso, puede que la salud del paciente no requiera que se administre un agente antitumoral, pero el paciente aún puede obtener algún beneficio mediante la reducción del nivel de células tumorales presentes en el paciente, y por lo tanto, lo necesite. En algún caso, el agente antitumoral es eficaz contra un tipo de tumor, pero no contra otros tipos, permitiendo por tanto un alto grado de selectividad en el tratamiento del paciente. A la hora de elegir dicho agente antitumoral,
55 pueden ser útiles los métodos y resultados divulgados en los ejemplos.

60 El término "agente antitumoral", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto o composición que incluye el compuesto que reduce la probabilidad de supervivencia de una célula tumoral. En un caso, la probabilidad de supervivencia se determina en función de una célula tumoral individual. Por lo tanto, el agente antitumoral aumentará las posibilidades de que una célula tumoral individual muera. En un caso, la probabilidad de supervivencia se determina en función de una población de células tumorales. Por lo tanto, el agente antitumoral aumentará las posibilidades de que se produzca una disminución en la población de células tumorales. En un caso, el agente antitumoral significa la sustancia quimioterapéutica (agente quimioterapéutico) y otros términos similares.

65 El término "agente quimioterapéutico", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto útil en el

tratamiento de la enfermedad neoplásica, tal como cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen un agente alquilante, tal como una mostaza nitrogenada, una etilenoimina y una metilmelamina, un alquil sulfonato, una nitrosourea y un triazeno, antagonistas de ácido fólico, antimetabolitos del metabolismo de ácidos nucleicos, antibióticos, análogos de pirimidina, 5-fluorouracilo, cisplatino, nucleósidos de purina, aminas, aminoácidos, nucleósidos de triazol, corticoesteroides, un producto natural tal como un alcaloide de la vinca, una epipodofilotoxina, un antibiótico, una enzima, un taxano y un modificador de la respuesta biológica; diversos reactivos, tales como un complejo de coordinación de platino, una antraquinona, una antraciclina, una urea sustituida, un derivado de metil hidrazina o un supresor adrenocortical; o una hormona o un antagonista tal como un adrenocorticosteroide, una progesterona, un estrógeno, un antiestrógeno, un andrógeno, un antiandrógeno o un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina. Los ejemplos específicos incluyen doxorubicina, 14-hidroxi daunorubicina, 5-fluorouracilo, citosina arabinósido ("Ara-C"), ciclofosfamida, tiotepa, busulfán, citoxina, taxol, Toxotere, metotrexato, cisplatino, melfalán, vinblastina, bleomicina, etopósido, ifosfamida, mitomicina C, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, carboplatino, tenipósido, daunorubicina, daunorubicina 10-desmetilada, aminopterina, dactinomicina, mitomicina, esperamicina, melfalán y otras mostazas nitrogenadas relacionadas. También se incluyen en esta definición reactivos hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores, tales como tamoxifeno y onapristona.

El agente antitumoral puede actuar directamente sobre una célula tumoral para matar a la célula, inducir la muerte de la célula, evitar la división de la célula, y similares. Como alternativa, el agente antitumoral puede actuar indirectamente sobre una célula tumoral, tal como limitando el suministro de nutrientes o sangre a la célula. Dichos agentes antitumorales son capaces de destruir o suprimir el crecimiento o la reproducción de las células tumorales, tales como un carcinoma de colon, un carcinoma de próstata, un adenocarcinoma de mama, un carcinoma de pulmón no microcítico, un carcinoma de ovario, mielomas múltiples, un melanoma y similares.

El término "enfermedad neoplásica" o "neoplasma", como se usa en el presente documento, se refiere a una célula o a una población de células, incluyendo un tumor o tejido (incluyendo suspensiones celulares tales como células de la médula ósea o fluidos tales como sangre o suero), que muestran un crecimiento anormal por proliferación celular mayor que la de un tejido normal. Los neoplasmas pueden ser benignos o malignos.

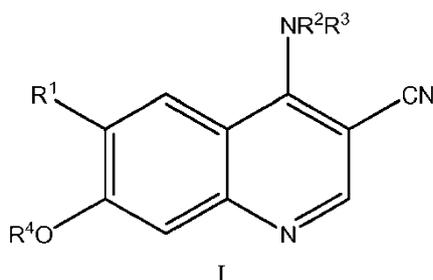
Los métodos de tratamiento descritos en el presente documento pueden usarse para cualquier paciente que pueda tener un crecimiento tumoral benigno o maligno, cáncer u otro crecimiento de tumorigénesis (el "tumor" o "tumores", como se usa en el presente documento, incluye tumor, tumor sólido, cáncer, células formadoras de tumores diseminados y crecimiento de tumorigénesis tópica). Los ejemplos del crecimiento incluyen, pero sin limitación, cáncer de mama; osteosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma y otro sarcoma; leucemia; tumor de seno; cánceres de ovario, uréter, vejiga, próstata y de otro sistema urogenital; cánceres de colon, cáncer esofágico y gástrico y otros cánceres gastrointestinales; cáncer de pulmón; linfoma; mieloma; cáncer de páncreas; cáncer de hígado; cáncer de riñón; cáncer endocrino; cáncer de piel; melanoma; hemangioma; y cáncer de cerebro o del sistema nervioso central (SNC; glioma). En general, el tumor o crecimiento a tratar puede ser cualquier tumor o cáncer primario o secundario.

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

En algunos casos, el cáncer puede ser cáncer resistente a fármacos. El cáncer resistente a fármacos puede mostrar, por ejemplo, uno de: sobreexpresión de Bcl-2, nivel aumentado de la bomba de eflujo glicoproteína P, una expresión aumentada de la proteína 1 relacionada con la multirresistencia a fármacos codificada por *MRP1*, captación reducida de fármacos, el cambio de la diana del fármaco o una mayor reparación del daño en el ADN inducido por fármacos, el cambio de la ruta de apoptosis o la activación de la enzima del citocromo P450. El cáncer resistente a fármacos puede ser, por ejemplo, mieloma múltiple, sarcoma, linfoma (incluyendo linfoma no Hodgkin), leucemia o cualquier otro cáncer resistente a fármacos. El cáncer puede ser, por ejemplo, naturalmente resistente a fármacos o resistente a quimioterapia, terapia biológica, radioterapia o inmunoterapia. El cáncer puede ser resistente al anticuerpo monoclonal rituximab, Gleevec, velcade, Gleevec, Revlimid, Avastina, Tarceva, Erbitux, bortezomib, talidomida y similares. Otros ejemplos específicos de la línea celular resistente a fármacos incluyen la línea celular MES-SA y un derivado multirresistente de la misma, tal como MES-SA/Dx5, HL-60 y HL-60/MX2.

55 Composiciones farmacéuticas

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



en donde:

- 5 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilacilamino sustituido o sin sustituir, alquenilacilamino sustituido o sin sustituir, alquililacilamino sustituido o sin sustituir, arilacilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir;
 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 10 o R² y R³ junto con átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicilo sustituido o sin sustituir; y
 R⁴ es heterocicilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

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

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

En diversas realizaciones, se pueden usar alcoholes, ésteres, alcoholes alifáticos sulfatados y similares como
 25 tensioactivos; sacarosa, glucosa, lactosa, almidón, celulosa cristalina, manitol, silicato anhidro ligero, aluminato de magnesio, aluminato de silicato de metil magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato de calcio, bicarbonato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, hidroximetil celulosa de calcio y similares pueden usarse como excipientes; estearato de magnesio, talco, aceite endurecido pueden usarse como agentes suavizantes; aceite de coco, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, semilla de soja pueden usarse como agentes de suspensión o lubricantes; ftalato de acetato de celulosa como un derivado de un carbohidrato, tal como celulosa o azúcar, o
 30 copolímero de acetato de metilo-metacrilato como derivado de polietileno, se pueden usar como agentes de suspensión; y plastificantes tales como éster ftalatos y similares pueden usarse como agente de suspensión.

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

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud pueden fabricarse de una manera conocida por sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento y formación de comprimidos.

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

50 Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea en forma de soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en un líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Son excipientes adecuados, por ejemplo, agua, solución salina, glucosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, clorhidrato de cisteína y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes
 55 tamponantes del pH y similares. Los tampones fisiológicamente compatibles incluyen, pero sin limitación, solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Si se desea, pueden usarse preparaciones potenciadoras de la

absorción (tales como liposomas).

Para la administración transmucosa, se pueden usar penetrantes adecuados para la barrera a atravesar en la formulación.

5

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección de embolada o infusión continua, incluyen solución acuosa de los compuestos activos en forma hidrosoluble. Además, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones oleosas para inyección adecuadas. Los vehículos o disolventes lipotrópicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, u otros aceites orgánicos tales como aceite de semilla de soja, aceite de pomelo o aceite de almendras, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Una suspensión de inyección acuosa puede contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados para aumentar la solubilidad de los compuestos y permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, agentes estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.

20

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

35

40

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

50

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o grageas formuladas de forma convencional.

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

60

En el presente documento se describen adicionalmente diversas composiciones farmacéuticas bien conocidas en la técnica farmacéutica para usos que incluyen administración intraocular, intranasal e intraauricular. Se conocen en general en la técnica penetrantes adecuados para estos usos. Las composiciones farmacéuticas para liberación intraocular incluyen solución oftálmica acuosa de los compuestos activos en forma hidrosoluble, tales como gotas

65

óticas, o en goma gellan o hidrogeles; ungüentos oftálmicos; suspensiones oftálmicas, tales como microparticulados, partículas poliméricas pequeñas que contienen fármaco que se suspenden en un medio de soporte líquido, formulaciones liposolubles y microesferas; e insertos oculares. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas se formulan con mayor frecuencia y, preferentemente, para que sean estériles, isotónicas y tamponadas para estabilidad y comodidad. Las composiciones farmacéuticas para administración intranasal también pueden incluir gotas y pulverizaciones preparadas con frecuencia para simular en muchos aspectos secreciones nasales para asegurar el mantenimiento de la acción ciliar normal. Como es bien sabido por un experto en la materia, las formulaciones adecuadas son con más frecuencia y preferentemente isotónicas, ligeramente tamponadas para mantener un pH de 5,5 a 6,5 y con más frecuencia y preferentemente incluyen conservantes antimicrobianos y estabilizadores farmacológicos adecuados. Las formulaciones farmacéuticas para administración intraauricular incluyen suspensiones y pomadas para aplicación tópica en el oído. Los disolventes habituales para tales formulaciones aurales incluyen glicerina y agua.

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

Además de las formulaciones descritas previamente, el compuesto también puede formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, el compuesto puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo en forma de una emulsión en aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, una sal muy poco soluble.

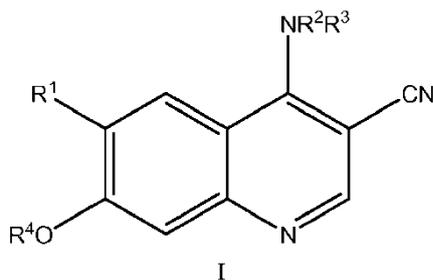
Para compuestos hidrófobos, un vehículo farmacéutico adecuado puede ser un sistema de codisolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. Un sistema de codisolvente habitual utilizado es el sistema de codisolvente VPD, que es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

Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o soportes de administración para fármacos hidrófobos. También pueden emplearse ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque normalmente a costa de una mayor toxicidad. Además, los compuestos pueden administrarse usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Diversos materiales de liberación sostenida han quedado establecidos y son bien conocidos por un experto en la materia. Dependiendo de su naturaleza química, las cápsulas de liberación sostenida pueden liberar el compuesto durante desde unas semanas hasta más de 100 días.

Los agentes destinados a ser administrados por vía intracelular pueden administrarse usando técnicas bien conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, dichos agentes pueden encapsularse en liposomas. Todas las moléculas presentes en una solución acuosa en el momento de la formación de liposomas se incorporan al interior acuoso. El contenido de los liposomas está protegido del microambiente externo y, como los liposomas se fusionan con las membranas celulares, se liberan eficazmente en el citoplasma celular. El liposoma puede estar revestido con un anticuerpo específico para tejido. Los liposomas serán dirigidos y captados de manera selectiva por el órgano deseado. Como alternativa, pueden administrarse directamente por vía intracelular moléculas orgánicas hidrófobas pequeñas.

50 Métodos de tratamiento y uso

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



en donde:

- 5 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilacilamino sustituido o sin sustituir, alquenilacilamino sustituido o sin sustituir, alquinilacilamino sustituido o sin sustituir, arilacilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir;
 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 10 o R² y R³ junto con átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo sustituido o sin sustituir; y
 R⁴ es heterociclilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

En algunos casos, el mamífero del método para el tratamiento y/o prevención de un tumor es un ser humano.

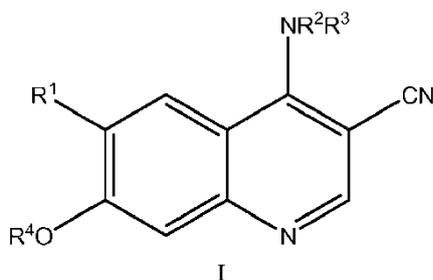
- 15 En algún caso, la tirosina cinasa receptora en el método para el tratamiento y/o prevención de un tumor en un mamífero produce sobreexpresión o mutación.

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

20

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

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



30

en donde:

- 35 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilacilamino sustituido o sin sustituir, alquenilacilamino sustituido o sin sustituir, alquinilacilamino sustituido o sin sustituir, arilacilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir;
 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 o R² y R³ junto con átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo sustituido o sin sustituir; y
 R⁴ es heterociclilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

40

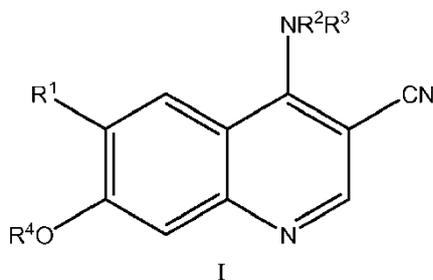
En algún caso, la tirosina cinasa receptora en el método para inhibir el crecimiento de células tumorales produce sobreexpresión o mutación.

- 45 En algunos casos, la tirosina cinasa receptora en el método para inhibir el crecimiento de células tumorales es de la familia erbB.

En algunos casos, la familia erbB en el método para inhibir el crecimiento de células tumorales se selecciona entre

EGFR y/o Her2.

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



10

en donde:

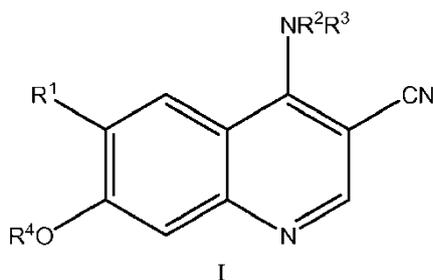
15 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilacilamino sustituido o sin sustituir, alquenilacilamino sustituido o sin sustituir, alquinilacilamino sustituido o sin sustituir, arilacilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir;
 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 o R² y R³ junto con átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo sustituido o sin sustituir; y
 R⁴ es heterociclilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

20

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

25 En algunos casos, la familia erbB en el método para inhibir la sobreexpresión o mutación de una tirosina cinasa receptora en un mamífero se selecciona entre EGFR y/o Her2.

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



35 en donde:

40 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilacilamino sustituido o sin sustituir, alquenilacilamino sustituido o sin sustituir, alquinilacilamino sustituido o sin sustituir, arilacilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir;
 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 o R² y R³ junto con átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo sustituido o sin sustituir; y
 R⁴ es heterociclilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

45 En algunos casos, la tirosina cinasa receptora en el método para el tratamiento y/o prevención de una anomalía fisiológica causada por la sobreexpresión o mutación de una tirosina cinasa receptora en un mamífero es de la familia erbB.

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

5

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

Métodos de administración

10

El compuesto o composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente por cualquier medio adecuado. Los ejemplos no limitantes de métodos de administración incluyen, entre otras, (a) administración a través de vías orales, que incluyen administración en cápsulas, comprimidos, gránulos, pulverizaciones, jarabes u otras formas similares; (b) administración a través de vías no orales, tales como rectal, vaginal, intrauretral, intraocular, intranasal o intraauricular, que incluyen administración en forma de una suspensión acuosa, una preparación oleosa o similar o como un goteo, pulverizaciones, supositorios, bálsamos, ungüentos o similares; (c) administración mediante inyección, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intradérmica, por vía intraorbital, por vía intracapsular, por vía intraespinal, por vía intraesternal o similar, incluyendo la administración en bomba de infusión; (d) administración local, tal como mediante inyección directamente en el área renal o cardíaca, por ejemplo, mediante implantación de depósito; así como (e) administración tópica; como considere adecuado el experto en la materia para poner en contacto el compuesto de la invención con el tejido vivo.

La vía más adecuada depende de la naturaleza y gravedad de la afección que se va a tratar. Una persona experta en la materia también sabe determinar los métodos de administración (bucal, intravenosa, inhalación, subcutánea, rectal y similares), forma de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados y otros eventos relativos a la dosificación del compuesto a un sujeto que lo necesita.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración incluyen las composiciones en las que el ingrediente activo está contenido en una cantidad eficaz para alcanzar el propósito previsto. La cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica descrita en el presente documento requerida como dosis depende de la vía de administración, el tipo de animal, incluyendo al ser humano, que se esté tratando y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis se puede adaptar para lograr el efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, dieta, medicación simultánea y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica médica. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad del compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se esté tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está perfectamente dentro de la capacidad de una persona experta en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

Como resultará inmediatamente evidente para el experto en la materia, la dosificación útil *in vivo* a administrar y el modo de administración particular variarán dependiendo de la edad, peso y especie de mamífero tratada, y del uso específico para el que se emplee el compuesto. La determinación del nivel de cantidad eficaz, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, pueden realizarla una persona experta en la materia usando métodos farmacológicos rutinarios. Típicamente, las aplicaciones clínicas humanas del compuesto se inician a niveles de dosificación más bajos, aumentándose el nivel de dosificación hasta que se consigue el efecto deseado. Como alternativa, se pueden usar estudios *in vitro* aceptables para establecer dosis y vías de administración útiles de las composiciones identificadas por los presentes métodos usando métodos farmacológicos establecidos.

En estudios en animales no humanos, las aplicaciones de compuestos potenciales se inician a niveles de dosificación más altos, disminuyendo la dosificación hasta que ya no se logra el efecto deseado o desaparecen los efectos secundarios adversos. La dosificación puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y la indicación terapéutica. Típicamente, las dosificaciones pueden estar entre aproximadamente 10 µg/kg y 500 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 100 µg/kg y 200 mg/kg de peso corporal. Como alternativa, las dosificaciones pueden estar basadas y calcularse en función del área superficial del paciente, como se entenderá por una persona experta en la materia.

55

La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación de las composiciones farmacéuticas de la invención pueden elegirse por el médico individual a la vista del estado del paciente. Típicamente, el intervalo de dosis de la composición administrada al paciente puede ser de aproximadamente 0,5 mg/kg a 1000 mg/kg de peso corporal del paciente. La dosificación puede ser única o una serie de dos o más, dadas en el transcurso de uno o más días, según lo necesite el paciente. En casos en los que las dosificaciones humanas para compuestos se han establecido para al menos alguna afección, la presente invención usará esas mismas dosificaciones, o dosificaciones que están entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 500%, más preferentemente, entre el 25% y el 250% de la dosificación establecida para un ser humano. Cuando no se establece una dosificación en seres humanos, como será el caso para los compuestos farmacéuticos descubiertos recientemente, se puede deducir una dosificación humana adecuada a partir de los valores de ED₅₀ o ID₅₀, u otros valores apropiados obtenidos a partir de estudios *in vitro* o *in*

65

vivo, según lo cuantificado por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

Cabe señalar que el médico tratante sabría cómo y cuándo finalizar, interrumpir o ajustar la administración debido a la toxicidad y disfunciones orgánicas. Por el contrario, el médico encargado del tratamiento también sabrá cómo ajustar el tratamiento a niveles mayores si la respuesta clínica no fuera la adecuada (excluyendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección que se va a tratar y con la vía de administración y similares. La gravedad de la afección puede, por ejemplo, evaluarse, en parte, por medio de métodos de evaluación de pronóstico convencionales. Además, la dosis y quizá la frecuencia de la dosis también variarán de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Un programa comparable al tratado anteriormente se puede usar en medicina veterinaria.

Aunque la dosificación exacta se determinará en función del fármaco, en la mayoría de los casos, se pueden hacer algunas generalizaciones con respecto a la dosificación. El régimen de dosificación diario para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de aproximadamente 0,1 mg a 2000 mg de cada principio activo, preferentemente de aproximadamente 1 mg a 1000 mg de cada ingrediente activo, por ejemplo, de 5 mg a 500 mg de cada ingrediente activo. En otras realizaciones, se usa una dosificación intravenosa, subcutánea o intramuscular de cada principio activo de entre 0,01 mg y 1000 mg, preferentemente entre 0,1 mg y 800 mg, por ejemplo de 1 mg a 200 mg. En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones pueden calcularse como la base libre. En algunas realizaciones, el compuesto se administra de una a cuatro veces al día. Como alternativa, las composiciones de la presente invención pueden administrarse por infusión intravenosa continuas, preferentemente a una dosis de cada ingrediente activo de hasta 1000 mg por día. Como se entenderá por un experto en la materia, en determinadas situaciones, puede ser necesario administrar el compuesto divulgado en la presente invención en cantidades que exceden, o incluso exceden mucho, el intervalo de dosificación preferido anterior para tratar, eficaz y agresivamente, enfermedades o infecciones particularmente agresivas. En algunas realizaciones, el compuesto se administrará durante un período de terapia continua, por ejemplo una semana o más, o durante meses o años.

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

Los intervalos de dosificación también se pueden determinar usando el valor de la CME. Las composiciones se deben administrar usando un régimen que mantenga los niveles en plasma por encima de la CME durante el 10-90 % del tiempo, preferentemente durante el 30-90% del tiempo y más preferentemente durante el 50-90% del tiempo.

En los casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma.

La cantidad de la composición administrada puede depender del sujeto que se trate, del peso del sujeto, la gravedad de la afección, la forma de administración y el juicio del médico que prescribe.

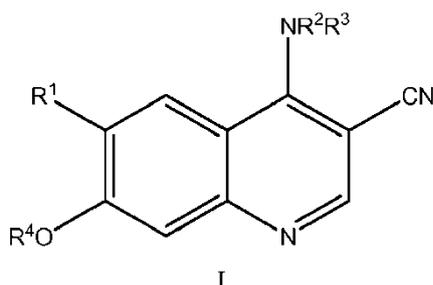
Los compuestos divulgados en la presente solicitud se pueden evaluar para determinar su eficacia y toxicidad usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular o de un subconjunto de los compuestos, que comparten ciertos restos químicos, puede establecerse determinando la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tal como una línea celular de mamífero, y preferentemente una línea celular humana. Los resultados de tales estudios a menudo son predictivos de toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente, seres humanos. Como alternativa, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos o monos y similares puede determinarse usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse utilizando varios métodos reconocidos en la técnica, tales como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos en seres humanos. Existen modelos *in vitro* reconocidos en la técnica para casi toda clase de afección, incluyendo, pero sin limitación, cáncer, enfermedad cardiovascular y varias disfunciones inmunitarias. Análogamente, se pueden usar modelos animales aceptables para establecer la eficacia de los productos químicos para tratar tales afecciones. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el experto en la materia puede guiarse por el estado de la técnica para elegir un modelo, dosis, vía de administración y régimen adecuados. Por supuesto, los ensayos clínicos en seres humanos también se pueden usar para determinar la eficacia de un compuesto en seres humanos.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dosificador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o de plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase o dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dispensador también puede ir acompañado de una nota asociada con el recipiente en la forma indicada por una entidad gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, reflejando dicha nota la aprobación por la entidad de la forma del fármaco para la

administración veterinaria o a seres humanos. Dicha nota, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos para fármacos con receta o el prospecto de producto aprobado. También pueden prepararse composiciones que comprenden el compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible, colocarse en un recipiente apropiado y marcarse para el tratamiento de una afección indicada.

Preparación de compuestos

El proceso para preparar un compuesto de la presente invención se ilustra ejemplarmente en el siguiente esquema de reacción. El compuesto es un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo,



en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es como se define en la presente solicitud.

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

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

Un grupo protector puede añadirse o retirarse de acuerdo con las técnicas convencionales, que son bien conocidas por una persona experta en la materia y se describen en el presente documento.

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

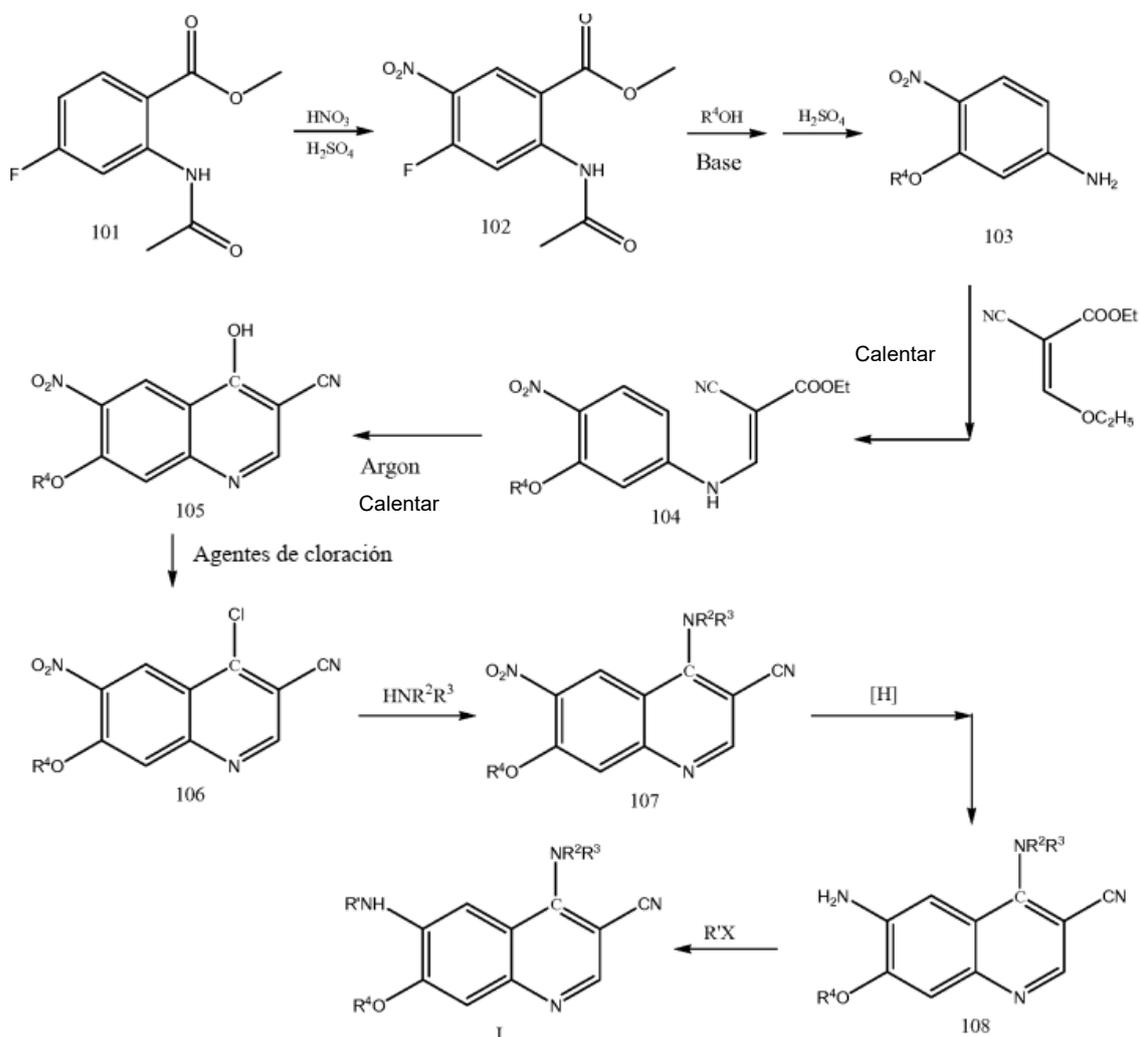
También se apreciará por una persona experta en la materia, que aunque tales derivados protegidos de un compuesto de la presente invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, se pueden administrar a un mamífero y después metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, tales derivados se pueden describir como "profármacos".

El siguiente Esquema de Reacción ilustra métodos para preparar compuestos de la presente invención. Se entiende que una persona experta en la materia sería capaz de preparar estos compuestos por métodos similares o por métodos conocidos por el experto en la materia. También se entiende que una persona experta en la materia usaría componentes adecuados de manera similar a la que se describe a continuación, y modificaría los parámetros sintéticos según sea necesario, con el fin de preparar otros compuestos de fórmula I que no se ilustran específicamente en lo sucesivo en el presente documento. En general, los componentes de partida pueden obtenerse a partir de las fuentes comerciales habituales o sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas para una persona experta en la materia o prepararse como se describe en la presente invención.

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

En general, los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general que se describe en el Esquema de Reacción 1.

Esquema de Reacción 1



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

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

El compuesto de fórmula (102) reacciona con el alcohol de fórmula R^4OH en presencia de una base. El compuesto resultante se trata con ácido sulfúrico concentrado, ácido clorhídrico concentrado, ácido fosfórico concentrado y similares, para obtener el compuesto de fórmula (103). Una base que puede usarse en la presente invención incluye, pero sin limitación, LiOH , NaOH , KOH , etóxido sódico, *tert*-butóxido potásico y similares.

El compuesto de fórmula (103) reacciona con 2-ciano-3-etoxi acrilato de etilo en un disolvente para obtener el compuesto de fórmula (104). El disolvente que puede usarse en esta reacción incluye, pero sin limitación, diclorometano, tolueno y similares.

El compuesto de fórmula (104) se calienta en un disolvente en presencia de un gas inerte para obtener el compuesto de fórmula (105). El disolvente que puede usarse en esta reacción incluye, pero sin limitación, Dowtherm A, y similares.

El compuesto de fórmula (105) reacciona con un agente de cloración para obtener el compuesto de fórmula (106). El agente de cloración que puede usarse en la presente invención incluye, pero sin limitación, HCl , SOCl_2 , PCl_3 , PCl_5 , POCl_3 , COCl_2 y similares.

El compuesto de fórmula (106) reacciona con una amina de fórmula HNR^2R^3 para obtener el compuesto de fórmula (107). El grupo nitró del compuesto de fórmula (107) se reduce a un grupo amino con una reacción de reducción para obtener el compuesto de fórmula (108). El agente reductor que puede usarse en esta reacción incluye, pero sin limitación, hidrógeno, $\text{Zn}/\text{CH}_3\text{COOH}$, SnCl_2 , Na_2S_x , NaSO_3 , hidrazina y similares. Como alternativa, puede usarse un proceso de reducción electroquímica.

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

10

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

15 Las abreviaturas de la siguiente descripción de los métodos de preparación son como sigue: Dowtherm A: una mezcla de bifenilo y bifenil éter; DCM: diclorometano; THF: tetrahidrofurano; DIEA: diisopropiletilamina; DMF: N,N-dimetil carboxamida; NBS: bromosuccinimida; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; DCC: dicitlohexilcarbodiimida; Boc: *tert*-butoxicarbonilo; Fmoc: 9-fluorenilmetoxicarbonilo; Ms: metanosulfonilo; Ts: p-tolueno sulfonilo; Su: succinilimida; At: 7-azobenzotriazol-1-ilo; Bt: benzotriazol-1-ilo; CBZ: benciloxicarbonilo; Tir: tirosina; Glu: glutamato.

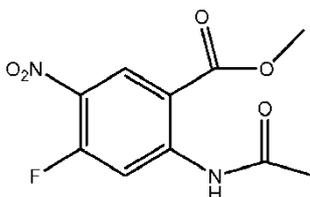
20

A menos que se indique específicamente, todos los instrumentos de medición de espectros de H^1 RMN usados en los ejemplos en la presente solicitud son espectrómetro de resonancia magnética nuclear a 400 MHz.

PREPARACIÓN 1

25

2-ACETILAMINO-4-FLUORO-5-NITRO-BENZOATO DE METILO



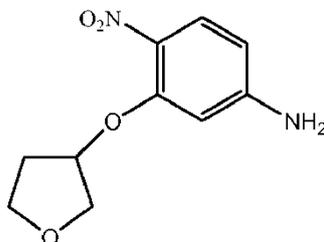
30 A un matraz de tres bocas (2.000 ml) se le añadió ácido nítrico concentrado (500 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. A la mezcla se le añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (500 ml) con agitación mecánica. Después de la adición, la temperatura de la mezcla resultante se mantuvo por debajo de 15°C . Se añadió lentamente 2-acetilamino-4-fluoro-benzoato de metilo (105.5 g, 0.5 mol). La mezcla resultante se mantuvo en un baño de hielo-agua durante 40 min con agitación. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (8 l). Precipitó un gran número de sólidos de color amarillo. La mezcla se dejó durante 10 min y se filtró al vacío. La torta de filtro se lavó con gran cantidad de agua y después se transfirió a agua (2 l). El pH de la solución se ajustó a 7 con aguas madre de amoníaco con agitación y se filtró al vacío. La torta de filtro se secó por cocción y se recristalizó con acetato de etilo.

35

PREPARACIÓN 2

40

4-NITRO-3-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)-BENCENAMINA



45 A un matraz de reacción de una sola boca (100 ml) se le añadió 3-hidroxitetrahidrofurano (27 ml, 400 mmol) en una atmósfera de argón. Al matraz se le añadió por lotes *tert*-butoxido potásico (15,9 g, 150 mmol) con agitación. La mezcla resultante se calentó a la temperatura de 75°C y se agitó. Después de 15 min, el sólido de color blanco básicamente desapareció. A la solución se le añadió lentamente por lotes 2-acetilamino-4-fluoro-5-nitro-benzoato de metilo (25,6 g, 100 mmol). Después de la adición, la mezcla resultante se calentó y se agitó durante 50 min más. La reacción se interrumpió. La mezcla se enfrió ligeramente y se vertió en agua (500 ml). Precipitó un gran número de sólidos de color rojo. El pH de la solución se ajustó a 3 con ácido clorhídrico (2 N). Los sólidos se volvieron de color

50

amarillo. La solución se extrajo con acetato de etilo tres veces (total 800 ml). La capa acuosa se desechó. Las capas de acetato de etilo se combinaron y se lavaron una vez con agua (300 ml) y una vez con una solución saturada de NaCl (300 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ durante media hora, se filtró y se sometió a evaporación rotatoria a sequedad. La sustancia resultante se secó con una bomba de aceite para dar una espuma de color rojizo.

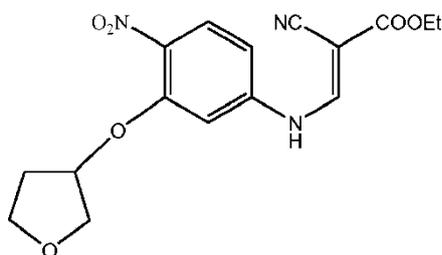
5

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

10

15 PREPARACIÓN 3

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



20

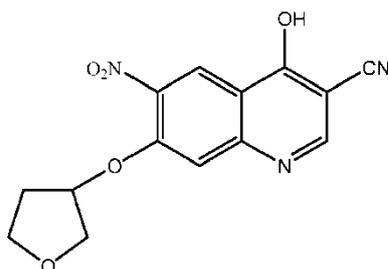
A un matraz de reacción de una sola boca (250 ml) se le añadieron 4-nitro-3-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)-bencenammina (7,966 g, 35,722 mmol), 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E/Z)-etilo (8,452 g, 50,0 mmol) y tolueno (146 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 16 h en un baño de aceite a la temperatura de 115 °C. La reacción se interrumpió.

25

La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo-agua y se filtró al vacío. La torta de filtro se lavó con las aguas madre, tolueno (200 ml) y éter etílico anhidro, sucesivamente. La torta de filtro se bombeó a sequedad para dar un sólido de color amarillo (11,5 g). La sustancia resultante se recrystalizó con éter monometílico de etilenglicol para dar un cristal de color amarillo (9,95 g). Rendimiento: 80,5 %.

30 PREPARACIÓN 4A

4-HIDROXI-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3- CARBONITRILLO



35

A un matraz de tres bocas (2000 ml) en una atmósfera de argón se le añadió 2-ciano-3-(4-nitro-3-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)fenilamino)-acrilato de (E/Z)-etilo (17,09 g, 49,251 mmol). Al matraz se le añadió Dowtherm A (600 ml) en una atmósfera de argón. Después de 10 min, la mezcla se calentó. La mezcla se agitó a la temperatura de aproximadamente 256 °C durante 2 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a la temperatura ambiente. Precipitaron

40

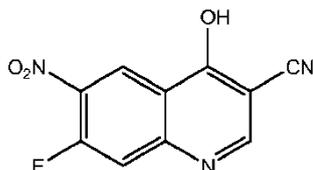
sólidos de color amarillo. A la mezcla se le añadió éter etílico anhidro (360 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a la temperatura ambiente y se filtró al vacío. La torta de filtro se lavó con éter etílico anhidro y se secó al aire. La torta de filtro se disolvió en THF (40 ml). La solución se agitó y se calentó a reflujo a la temperatura de 85 °C durante 1 h, se enfrió a la temperatura ambiente y se filtró al vacío. La torta de filtro resultante se lavó con las aguas madre y se secó al aire. La sustancia resultante se recrystalizó con éter monometílico de etilenglicol para dar un sólido de color

45

gris (6,485 g). Rendimiento: 43,7 %.

PREPARACIÓN 4B

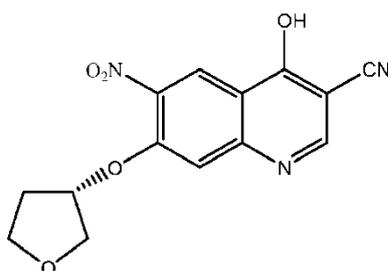
7-FLUORO-4-HIDROXI-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILO



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

PREPARACIÓN 4C

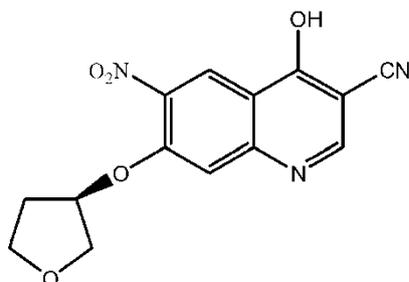
10 (S)-4-HIDROXI-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



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

PREPARACIÓN 4D

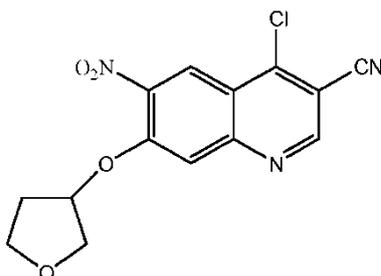
20 (R)-4-HIDROXI-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



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

PREPARACIÓN 5A

4-CLORO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



30

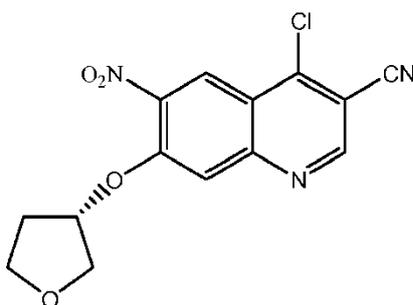
A un matraz de reacción de una sola boca (100 ml) se le añadieron 4-hidroxi-6-nitro-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-3-carbonitrilo (1,8 g, 3 mmol) y POCl_3 (10 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a la temperatura de

105 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h. Después, la reacción se interrumpió. La mezcla resultante se sometió a evaporación rotatoria a sequedad. Se añadió DCM (20 ml) para disolver la mezcla resultante. La solución se vertió en una solución de mezcla enfriada de DCM (200 ml) y solución saturada de K₂CO₃ (60 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min. La solución se extrajo y la capa acuosa se desechó. La capa de DCM se lavó con agua (150 ml) y solución saturada de NaCl (150 ml), sucesivamente. La sustancia resultante se secó sobre MgSO₄ durante media hora, se filtró, se sometió a evaporación rotatoria a sequedad y se secó al vacío para dar un sólido de color amarillo (1,771 g). Rendimiento: 92,7 %.

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

PREPARACIÓN 5B

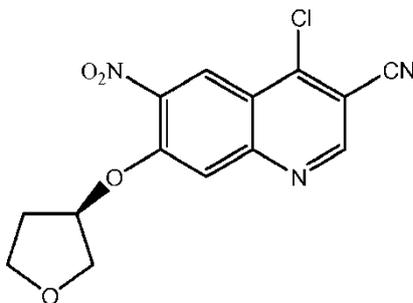
15 (S)-4-COLORO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 5C

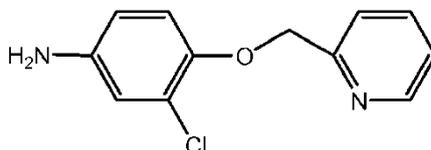
20

(R)-4-COLORO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



25 PREPARACIÓN 6A

3-COLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)BENCENAMINA



30

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

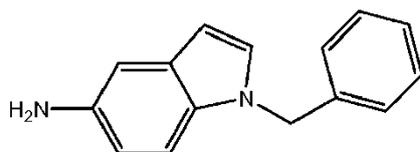
40 A un matraz de reacción se le añadió N-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenil)-*terc*-butoxiacilamina. Se disolvió N-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenil)-*terc*-butoxiacilamina con TFA al 20% en DCM (50 ml). La mezcla se agitó a la temperatura

ambiente. Después de que terminara la reacción, el disolvente se sometió a evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en DCM (200 ml). La solución resultante se lavó tres veces con carbonato sódico saturado (200 ml×3), una vez con agua (200 ml), una vez con solución salina saturada (200 ml), sucesivamente. La sustancia resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se sometió a evaporación rotatoria para dar el producto 5 diana.

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

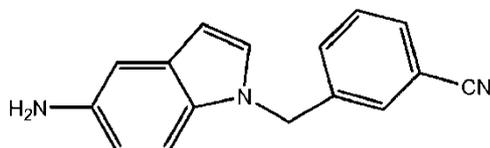
10 PREPARACIÓN 6B

1-BENCIL-1H-INDOL-5-AMINA



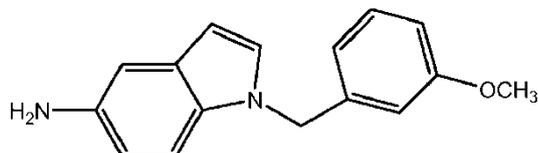
15

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



20 PREPARACIÓN 6D

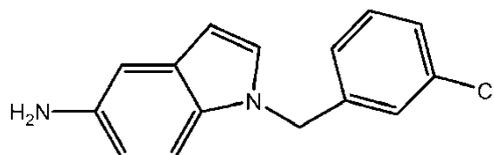
1-(3-METOXIBENCIL)-1H-INDOL-5-AMINA



25

PREPARACIÓN 6E

1-(3-CLOROBENCIL)-1H-INDOL-5-AMINA

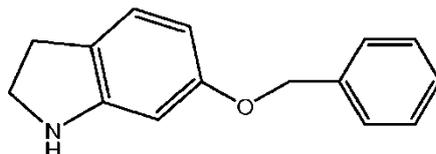


30

PREPARACIÓN 6F

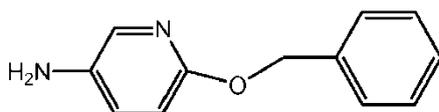
6-(BENCILOXI)-INDOLINA

35

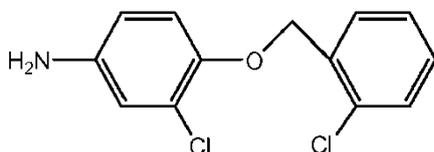


PREPARACIÓN 6G

40 6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-AMINA



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



5

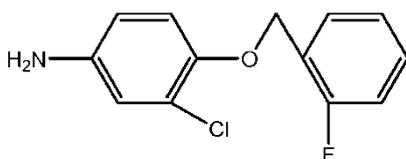
A un matraz de reacción se le añadieron 2-cloro-4-nitrofenol (5,205 g, 30 mmol), cloruro de 2-clorobencilo (5,313 g, 33 mmol), carbonato potásico (4,554 g, 33 mmol) y DMF (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de 100 °C. Después de que terminara la reacción, la solución de reacción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

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

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

30 PREPARACIÓN 6I

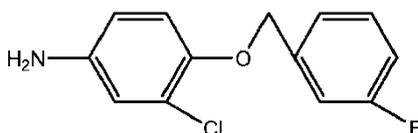
4-(2-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



35

PREPARACIÓN 6J

4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA

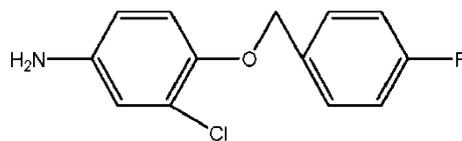


40

PREPARACIÓN 6K

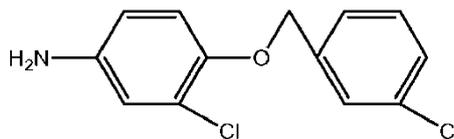
4-(4-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA

45



PREPARACIÓN 6L

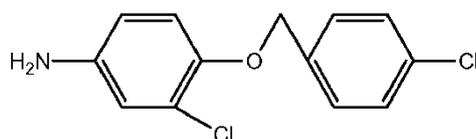
5 4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



PREPARACIÓN 6M

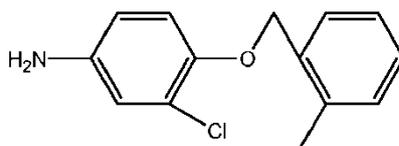
10

4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



15 PREPARACIÓN 6N

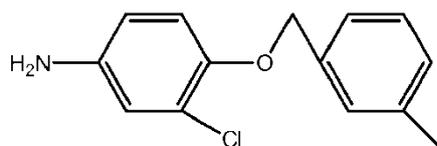
4-(2-METILBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



20

PREPARACIÓN 6O

4-(3-METILBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA

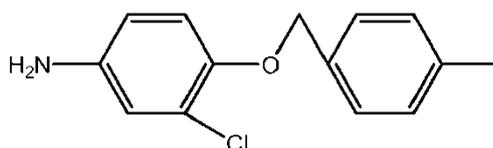


25

PREPARACIÓN 6P

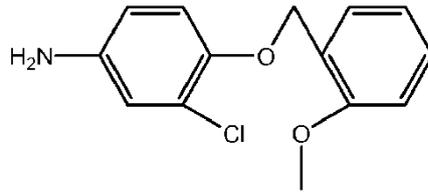
4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA

30



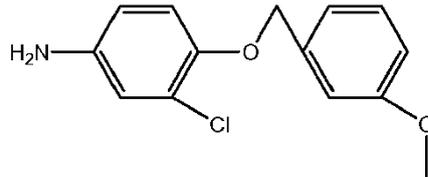
PREPARACIÓN 6Q

35 4-(2-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



PREPARACIÓN 6R

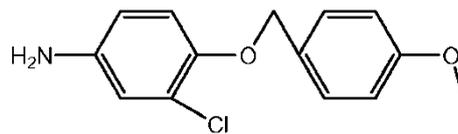
5 4-(3-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



PREPARACIÓN 6S

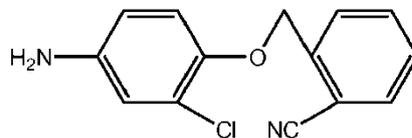
10

4-(4-METOXILBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



15 PREPARACIÓN 6T

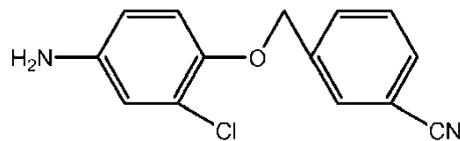
2-((4-AMINO-2-CLOROFENOXI)METIL)BENZONITRILO



20

PREPARACIÓN 6U

3-((4-AMINO-2-CLOROFENOXI)METIL)BENZONITRILO

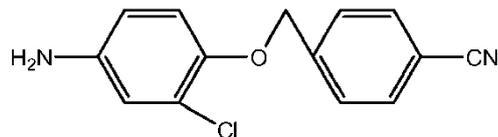


25

PREPARACIÓN 6V

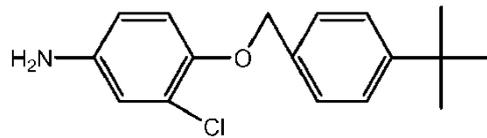
4-((4-AMINO-2-CLOROFENOXI)METIL)BENZONITRILO

30



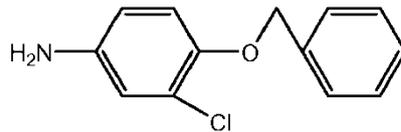
PREPARACIÓN 6W

35 4-(4-TERC-BUTILBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



PREPARACIÓN 6X

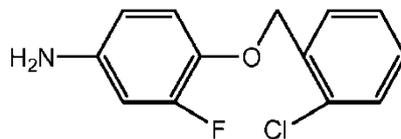
5 4-(BENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



PREPARACIÓN 6Y

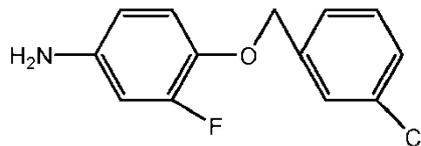
10

4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROBENCENAMINA



15 PREPARACIÓN 6Z

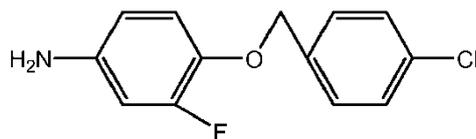
4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROBENCENAMINA



20

PREPARACIÓN 6AA

4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROBENCENAMINA

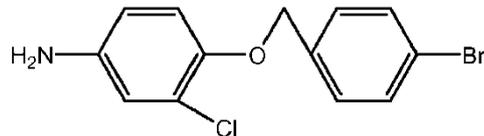


25

PREPARACIÓN 6AB

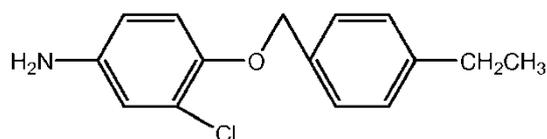
4-(4-BROMOBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA

30



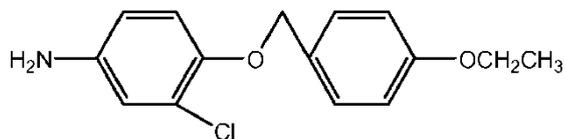
PREPARACIÓN 6AC

35 4-(4-ETILBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



PREPARACIÓN 6AD

4-(4-ETOXIBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA

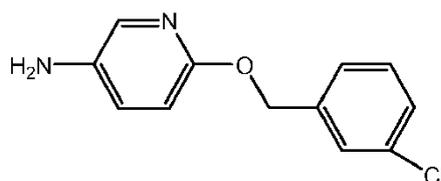


5

PREPARACIÓN 6AH

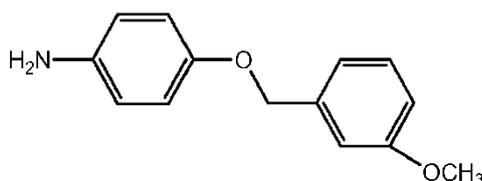
6-(3-CLOROBENCILOXI)PIRIDIN-3-AMINA

10



PREPARACIÓN 6AI

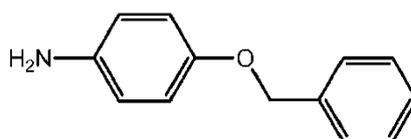
15 4-(3-METOXIBENCILOXI)BENCENAMINA



PREPARACIÓN 6AJ

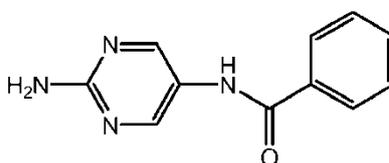
20

4-BENCILOXIBENCENAMINA



25 PREPARACIÓN 6AK

2-AMINO-5-(N-BENZOIL)-AMINO-PIRIMIDINA



30

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

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

40

9: 1 para dar 5-amino-2-(*N*-*terc*-butoxicarbonil)-aminopirimidina (1,5 g).

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

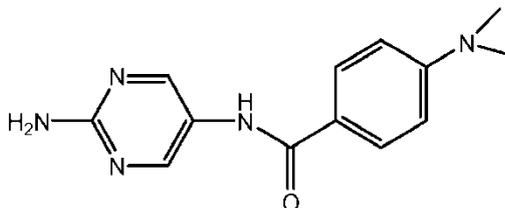
Se disolvió 2-(*N*-*terc*-butoxicarbonil)-amino-5-(*N*-benzoil)-aminopirimidina (1,6 g) en DCM (20 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml, 5,8 mmol) con agitación a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se detuvo. El disolvente se sometió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

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

25

PREPARACIÓN 6AL

2-AMINO-5-(*N*-4-DIMETILAMINO-BENZOIL)-AMINO-PIRIMIDINA

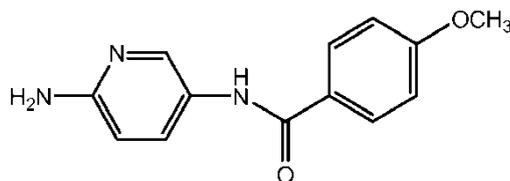


30

PREPARACIÓN 6AM

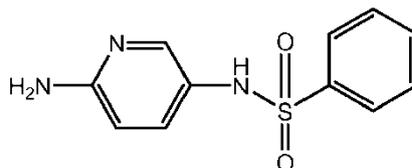
2-AMINO-5-(*N*-4-METOXI-BENZOIL)-AMINO-PIRIMIDINA

35



PREPARACIÓN 6AN

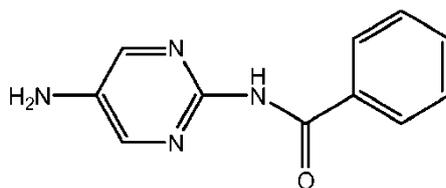
40 2-AMINO-5-(*N*-BENCENOSULFONIL)-AMINO-PIRIMIDINA



PREPARACIÓN 6AO

45

2-(*N*-BENZOIL)-AMINO-5-AMINO-PIRIMIDINA



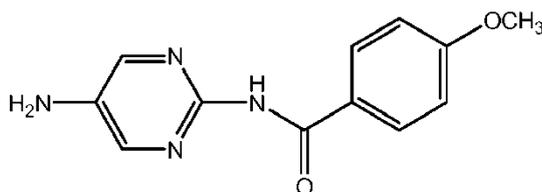
A una solución agitada de 2-amino-5-nitropirimidina (1,0 g, 7,14 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (0,92 ml, 7,93 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla reactiva se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió en 200 ml de agua.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

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

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

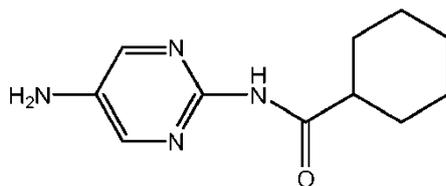
PREPARACIÓN 6AP

20 2-(N-4-METOXI-BENZOIL)-AMINO-5-AMINO-PIRIMIDINA



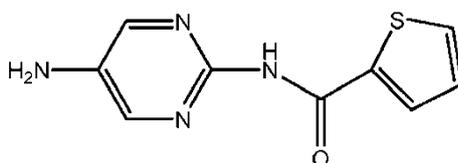
PREPARACIÓN 6AQ

25 2-(N-CICLOHEXIL-1-BENZOIL)-AMINO-5-AMINO-PIRIMIDINA



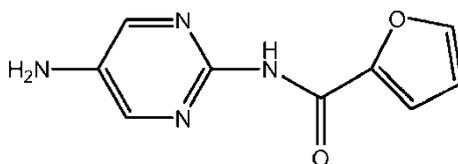
30 PREPARACIÓN 6AR

2-(N-2-FORMIL-TIOFENIL)-AMINO-5-AMINO-PIRIMIDINA



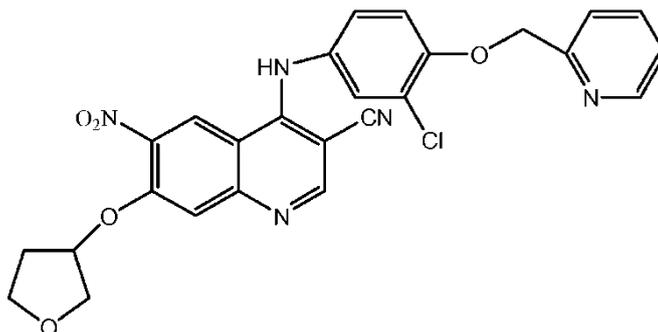
35 PREPARACIÓN 6AS

2-(N-2-FORMIL-FURANIL)-AMINO-5-AMINO-PIRIMIDINA



PREPARACIÓN 7A

- 5 4-(3-CORO-4(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO

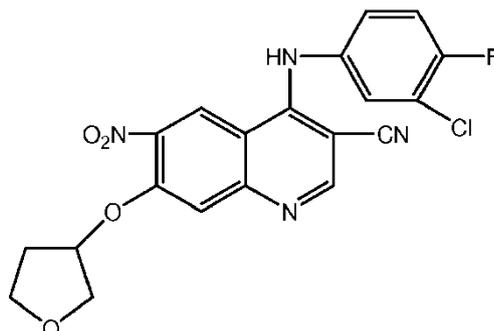


- 10 A un matraz de reacción de una sola boca (500 ml) se le añadieron 4-cloro-6-nitro-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-3-carbonitrilo (5 g, 15,649 mmol), 3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)benzenamina (4,037 g, 17,214 mmol) y clorhidrato de piridina (421 mg). Al matraz se le añadió isopropanol (150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

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

20 PREPARACIÓN 7B

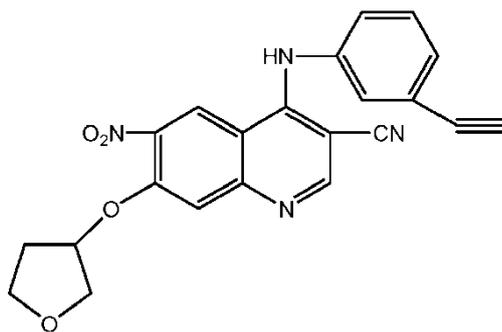
- 4-(3-CORO-4-FLUOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



25

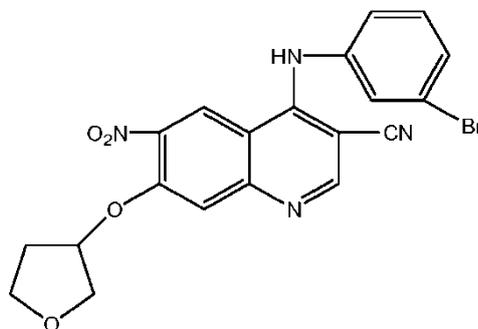
PREPARACIÓN 7C

- 4-(3-ALQUINILFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



PREPARACIÓN 7D

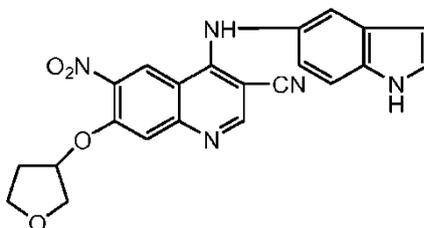
5 4-(3-BROMOFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7E

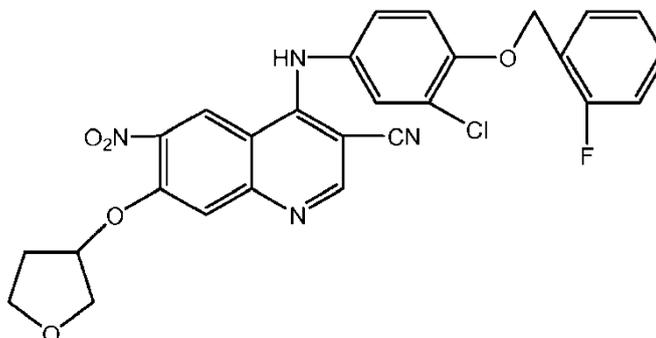
10

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



15 PREPARACIÓN 7F

4-(4-(2-FLUOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

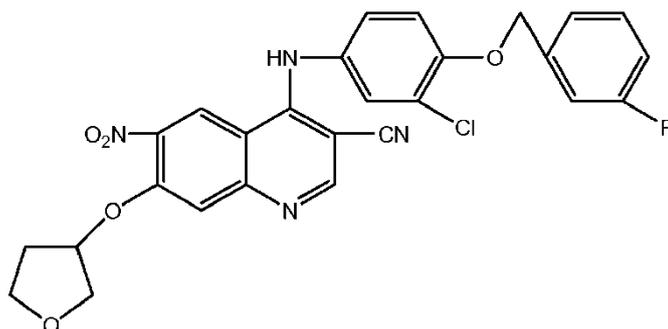


20

PREPARACIÓN 7G

4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

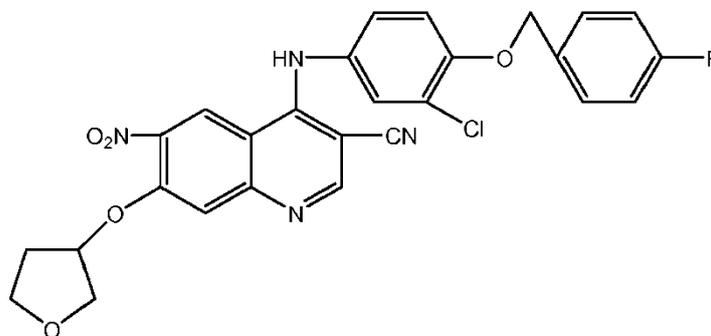
25



PREPARACIÓN 7H

5

4-(4-(4-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

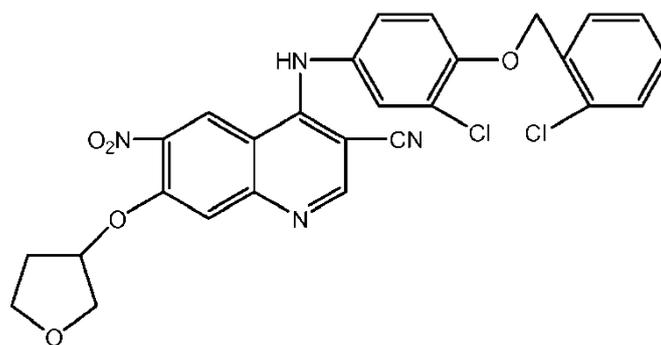


10

PREPARACIÓN 7I

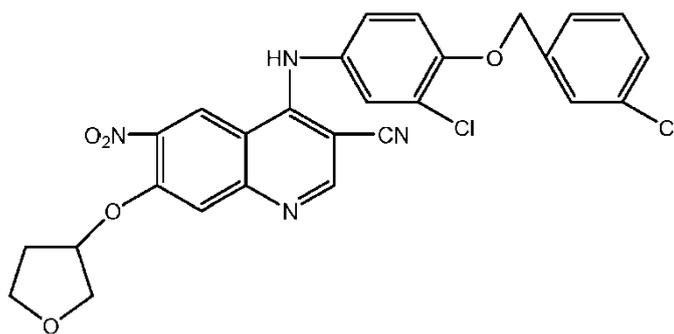
4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

15



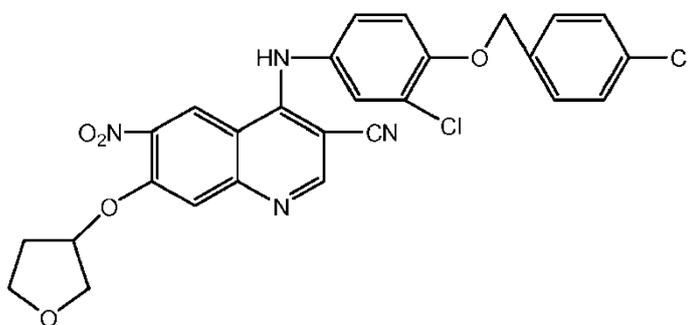
PREPARACIÓN 7J

20 4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



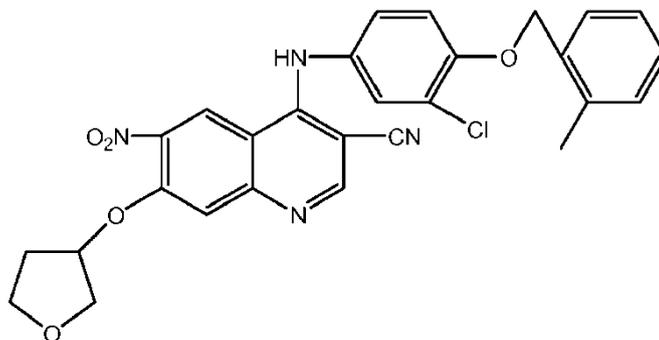
PREPARACIÓN 7K

5 4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



10 PREPARACIÓN 7L

4-(4-(2-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

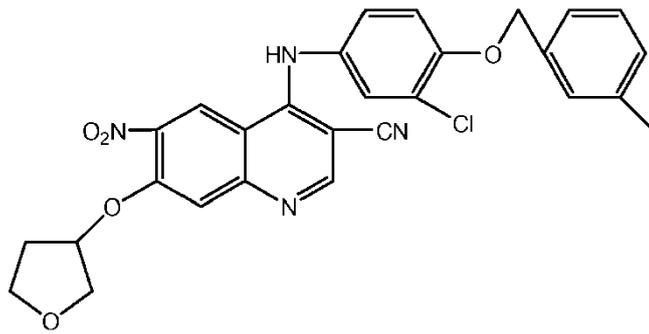


15

PREPARACIÓN 7M

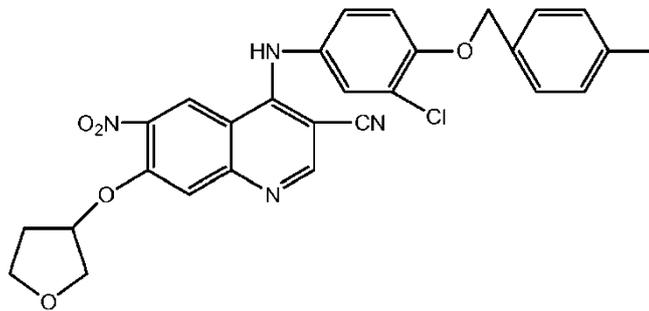
4-(4-(3-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

20



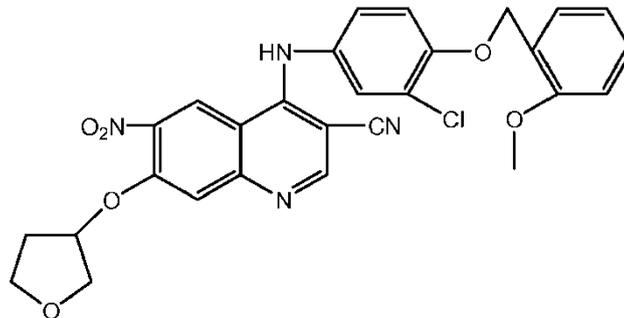
PREPARACIÓN 7N

5 4-(4-(4-NETILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



10 PREPARACIÓN 7O

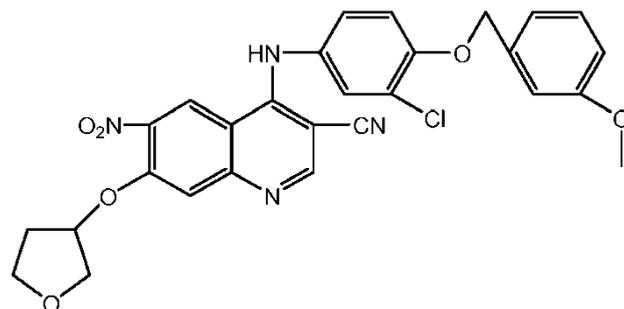
4-(4-(2-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15

PREPARACIÓN 7P

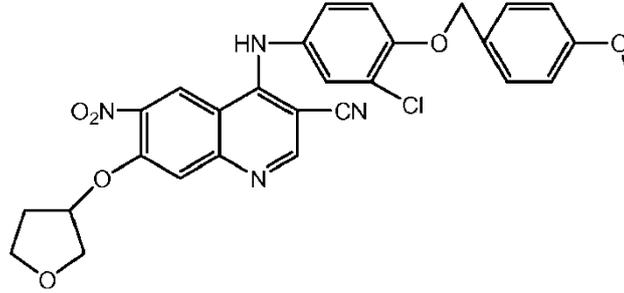
4-(4-(3-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7Q

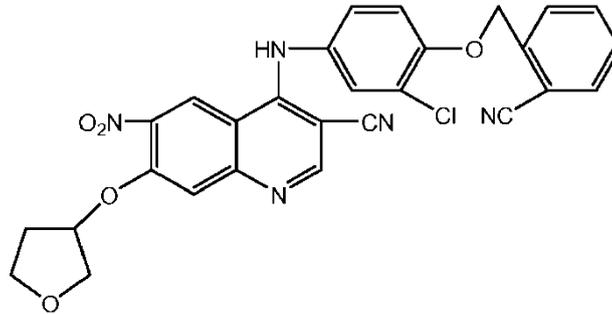
4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

5



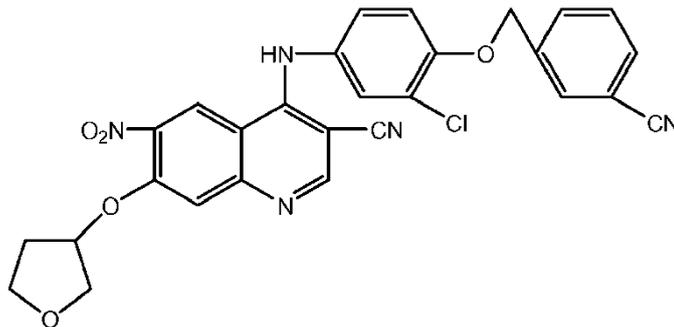
PREPARACIÓN 7R

10 4-(4-(2-CIANOGENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15 PREPARACIÓN 7S

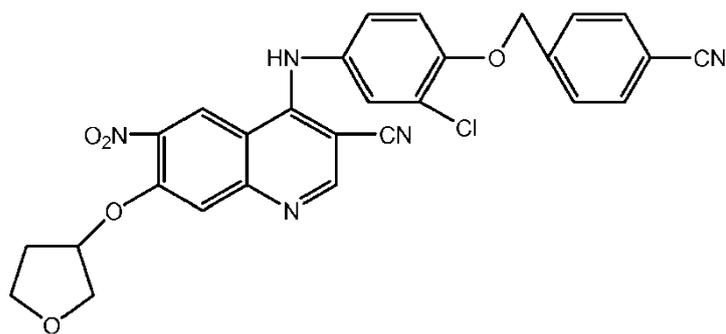
4-(4-(3-CIANOGENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



20

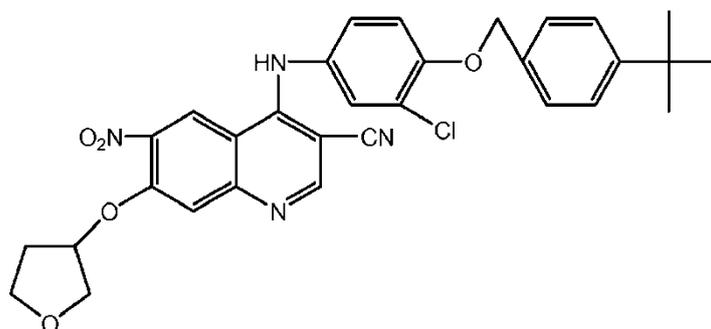
PREPARACIÓN 7T

25 4-(4-(4-CIANOGENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



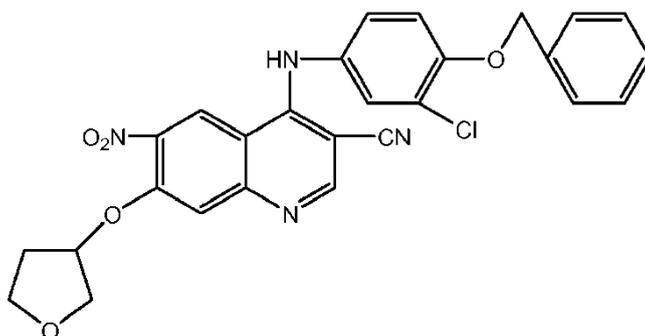
PREPARACIÓN 7U

- 5 4-(4-(4-*TERC*-BUTILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



10 PREPARACIÓN 7V

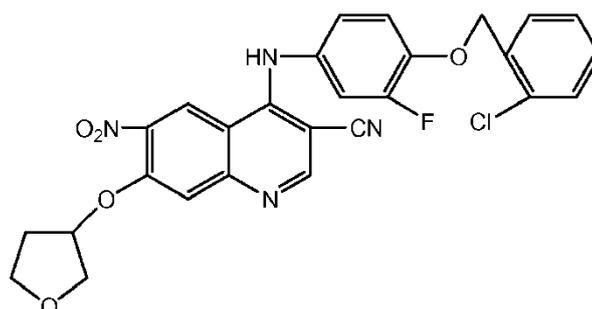
- 4-(4-BENCILOXI-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15

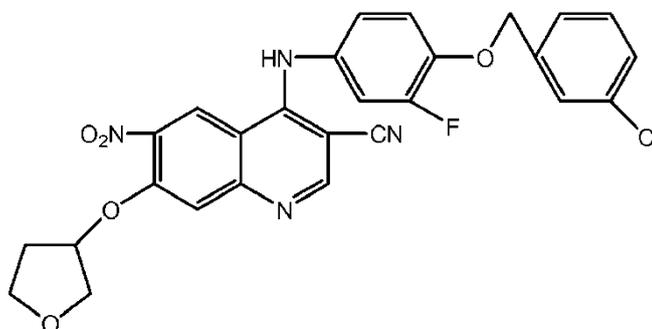
PREPARACIÓN 7X

- 4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7Y

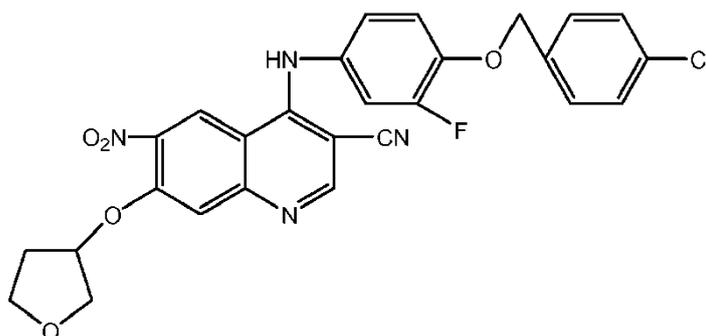
4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



PREPARACIÓN 7Z

10

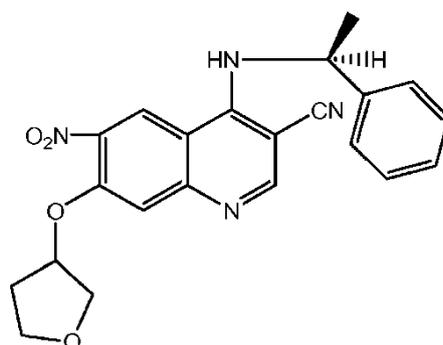
4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



15

PREPARACIÓN 7AA

6-NITRO-4-((S)-1-FENILETILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO

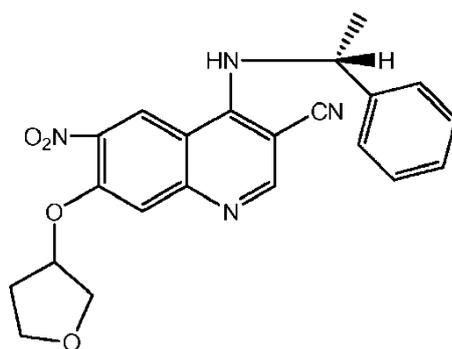


20

PREPARACIÓN 7AB

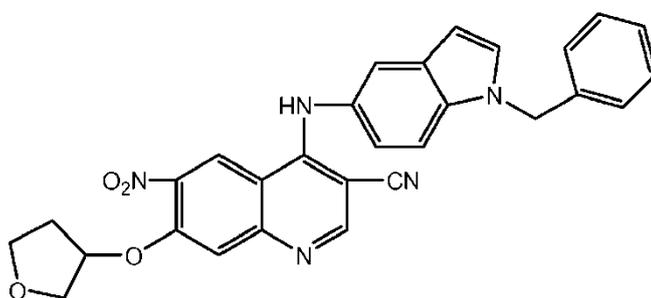
6-NITRO-4-((R)-1-FENILETILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO

25



PREPARACIÓN 7AC

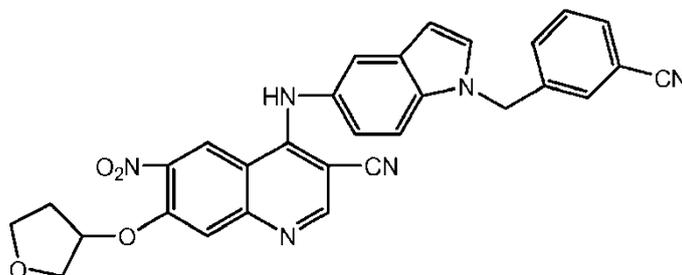
5 4-(1-BENCIL-1H-INDOL-5-ILAMINA)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7AD

10

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

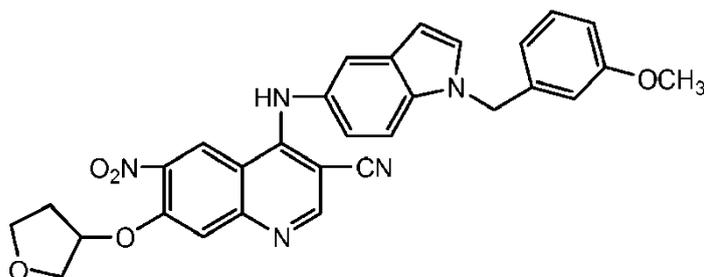


15

PREPARACIÓN 7AE

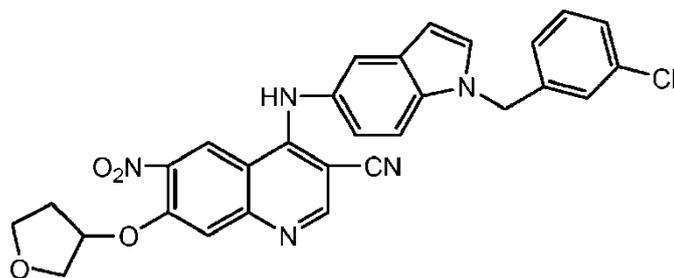
4-(1-(3-METOXIBENCIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

20



PREPARACIÓN 7AF

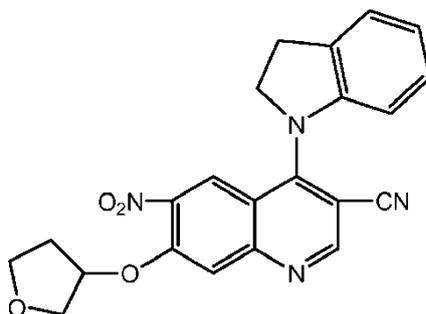
25 4-(1-(3-CLOROBENCIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7AG

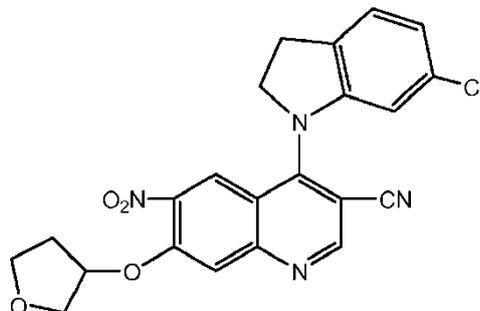
5

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



10 PREPARACIÓN 7AH

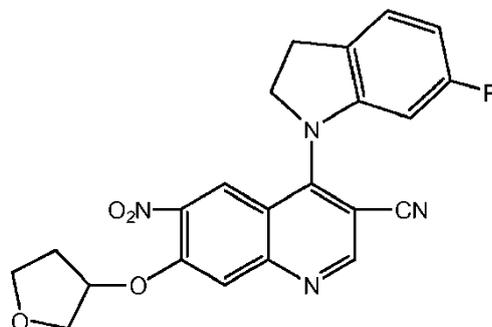
4-(6-CLOROINDOLIN-1-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15

PREPARACIÓN 7AI

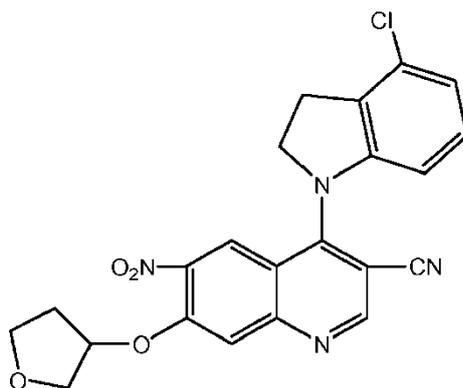
4-(6-FLUOROINDOLIN-1-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



20

PREPARACIÓN 7AJ

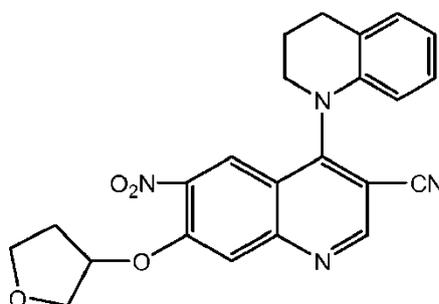
4-(4-CLOROINDOLIN-1-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7AK

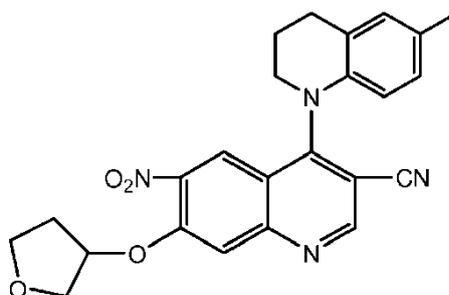
5

4-(3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



10 PREPARACIÓN 7AL

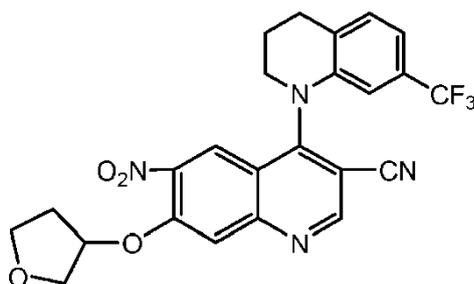
4-(6-METIL-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15

PREPARACIÓN 7AM

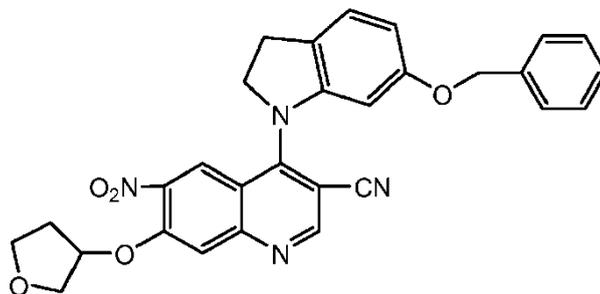
6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)-4-(7-(TRIFLUOROMETIL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-20 IL)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7AN

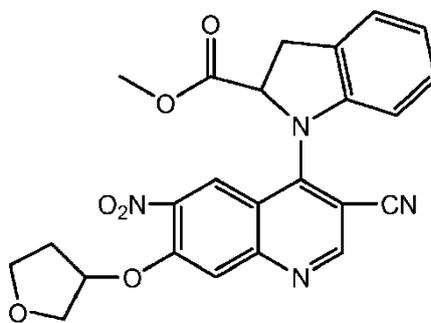
4-(6-(BENCILOXI)INDOLIN-1-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

5



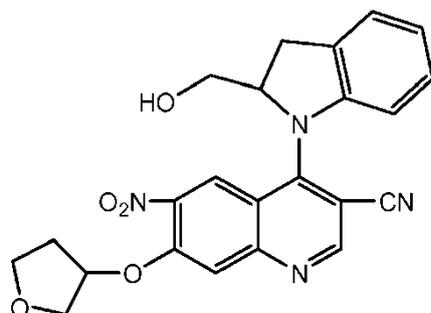
PREPARACIÓN 7AO

10 1-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL) INDOLIN-2-CARBOXILATO DE METILO



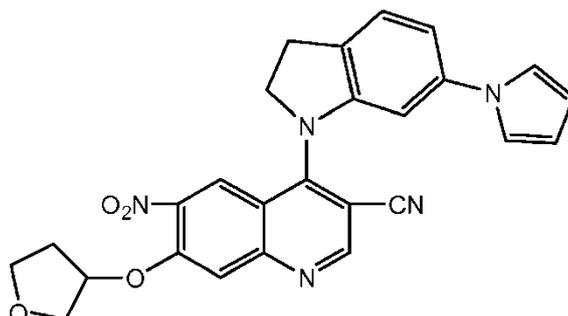
PREPARACIÓN 7AP

15 4-(2-(HIDROXIMETIL)INDOLIN-1-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



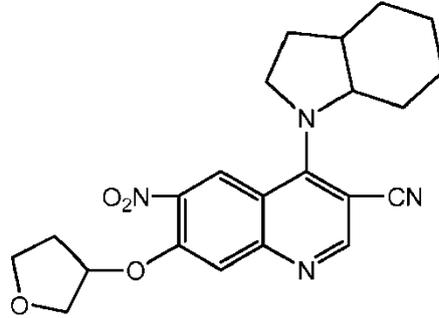
PREPARACIÓN 7AQ

20 4-(6-(1H-PIRROL-1-IL)INDOLIN-1-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7AR

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

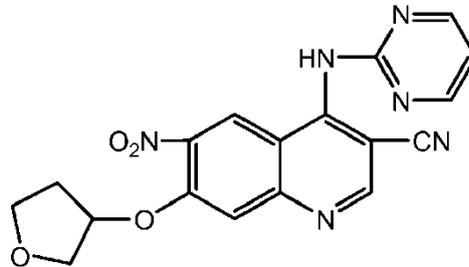


5

PREPARACIÓN 7AS

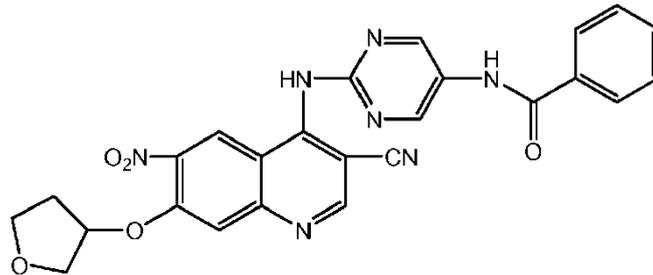
6-NITRO-4-(PIRIMIDIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

10



PREPARACIÓN 7AT

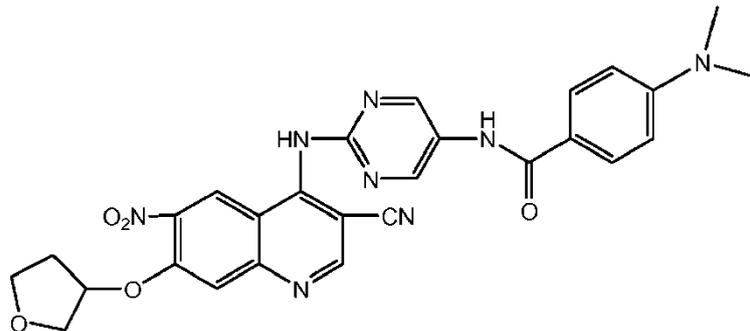
15 N-(2-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-5-IL)BENZAMIDA



PREPARACIÓN 7AU

20

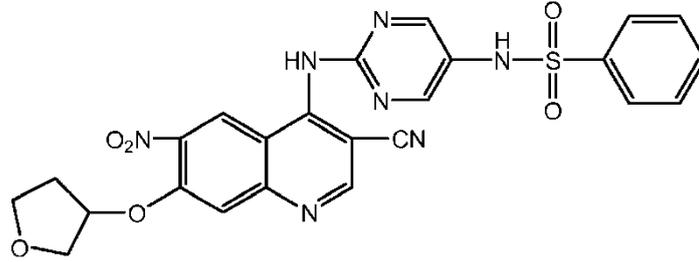
N-(2-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-5-IL)-4-(DIMETILAMINO)BENZAMIDA



25

PREPARACIÓN 7AV

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

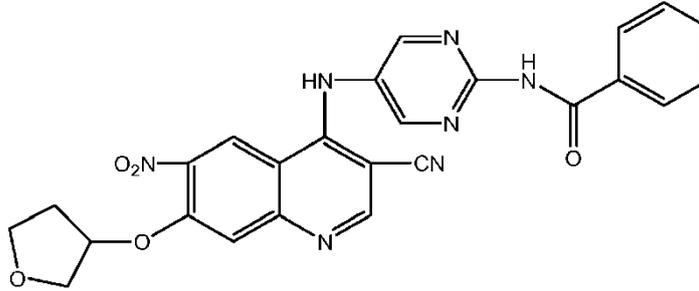


5

PREPARACIÓN 7AW

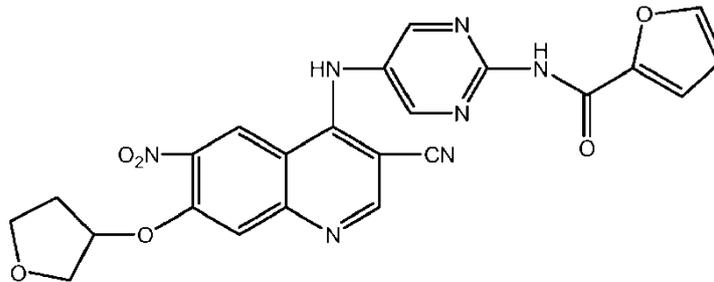
N-(5-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)BENZAMIDA

10



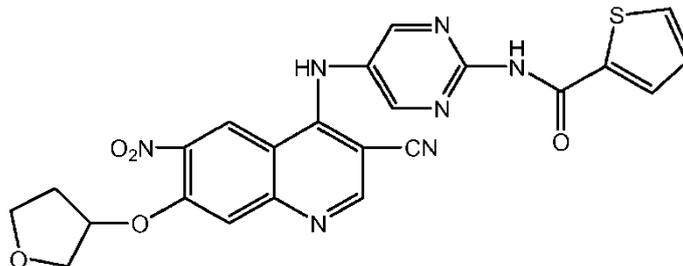
PREPARACIÓN 7AX

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



20 PREPARACIÓN 7AY

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

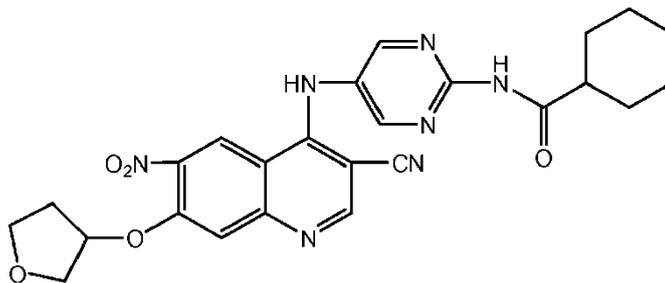


25

PREPARACIÓN 7AZ

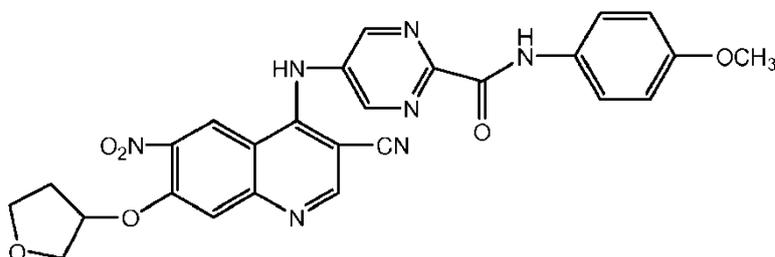
N-(5-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-

IL)CICLOHEXILCARBOXAMIDA



5 PREPARACIÓN 7BA

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

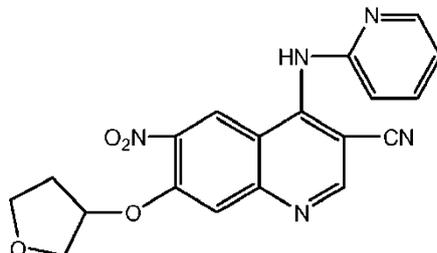


10

PREPARACIÓN 7BB

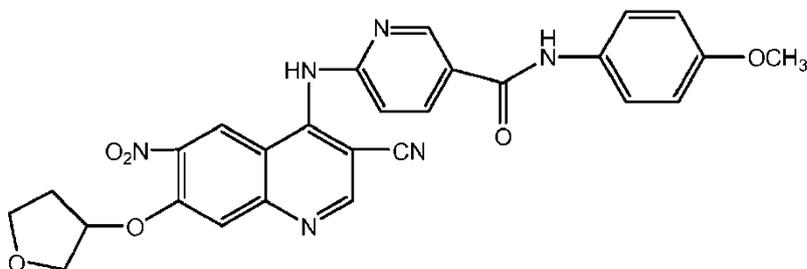
6-NITRO-4-(PIRIDIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

15



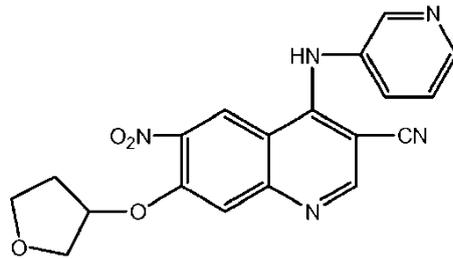
PREPARACIÓN 7BC

20 6-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)-N-(4-METOXIFENIL)NICOTINAMIDA



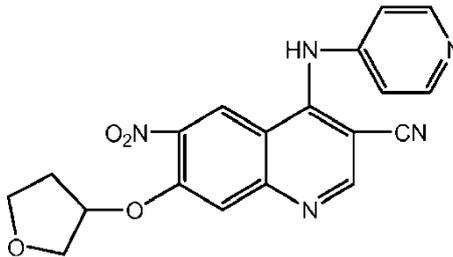
25 PREPARACIÓN 7BD

6-NITRO-4-(PIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7BE

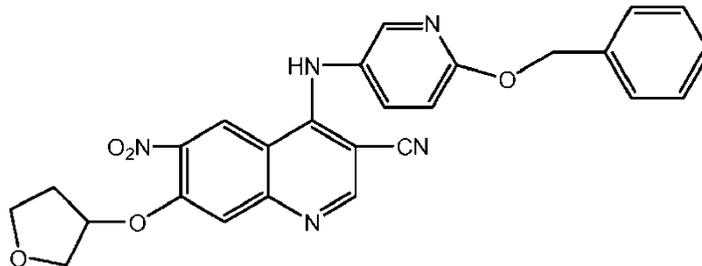
5 6-NITRO-4-(PIRIDIN-4-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7BF

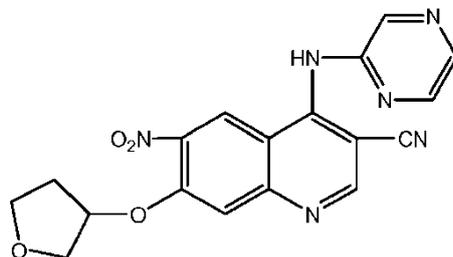
10

4-(6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15 PREPARACIÓN 7BG

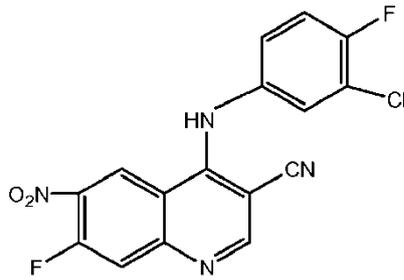
6-NITRO-4-(PIRAZIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



20

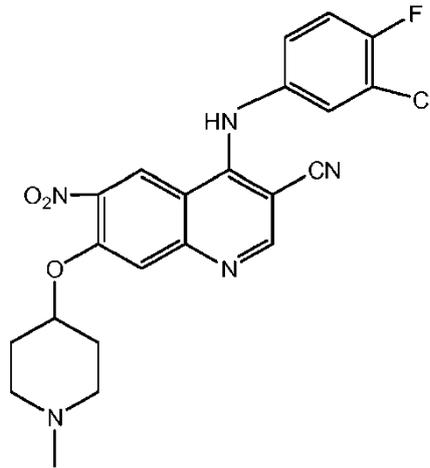
PREPARACIÓN 7BH

4-(3-CORO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-FLUORO-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7BI

5 4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILO

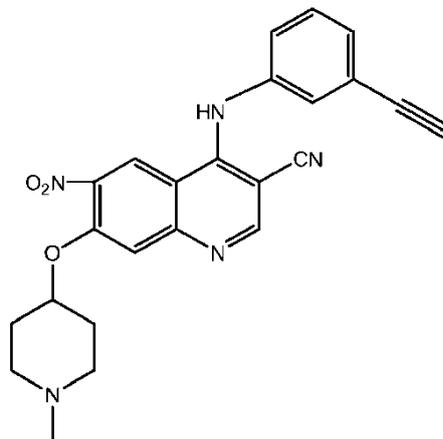


El compuesto se obtuvo de acuerdo con el proceso de la Preparación 2 con 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-fluoro-6-nitroquinolin-3-carbonitrilo y 4-hidroxi-1-metilpiperidina como materiales de partida.

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

15 PREPARACIÓN 7BJ

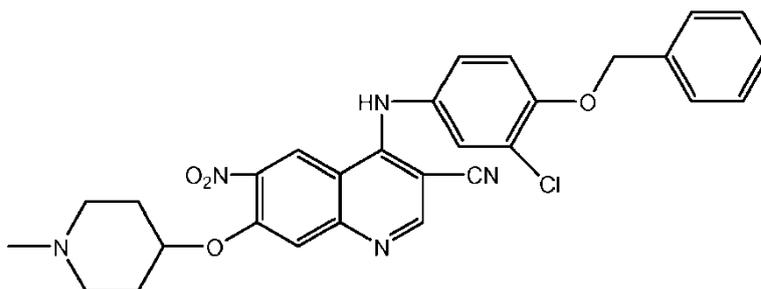
4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILO



20

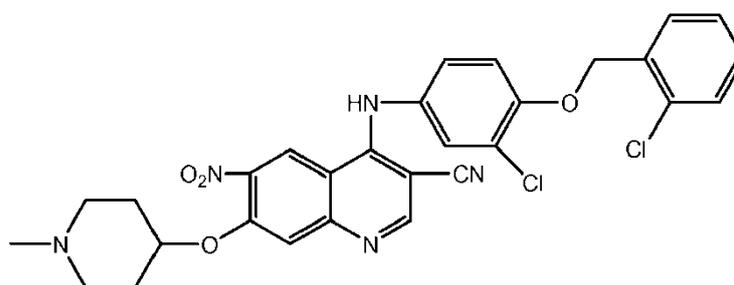
PREPARACIÓN 7BK

4-(4-BENCILOXI-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILO



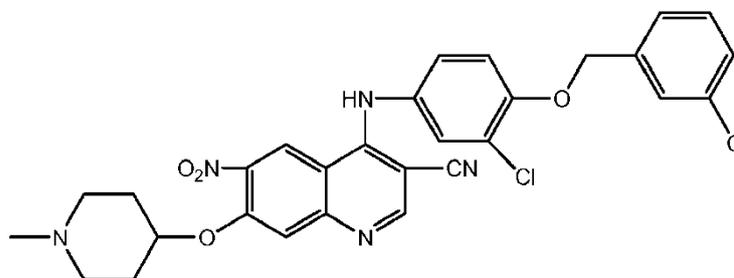
PREPARACIÓN 7BL

5 4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILLO



10 PREPARACIÓN 7BM

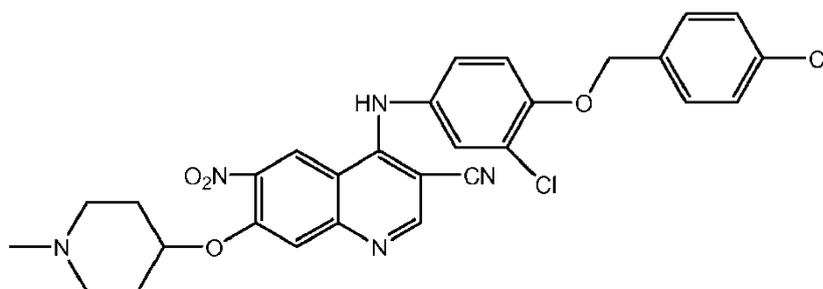
4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILLO



15

PREPARACIÓN 7BN

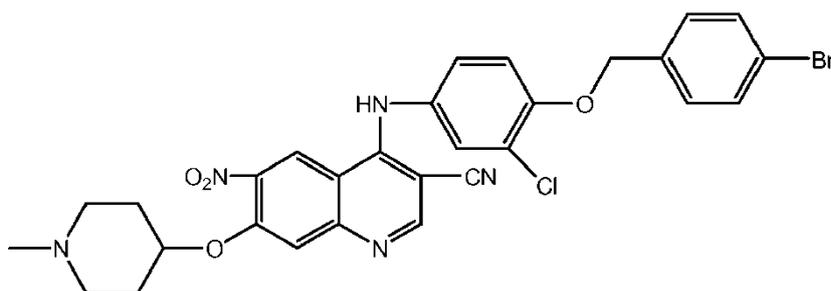
4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILLO



PREPARACIÓN 7BO

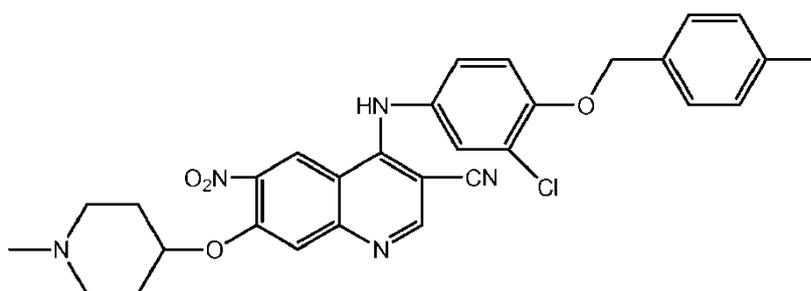
25

4-(4-(4-BROMOBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILLO



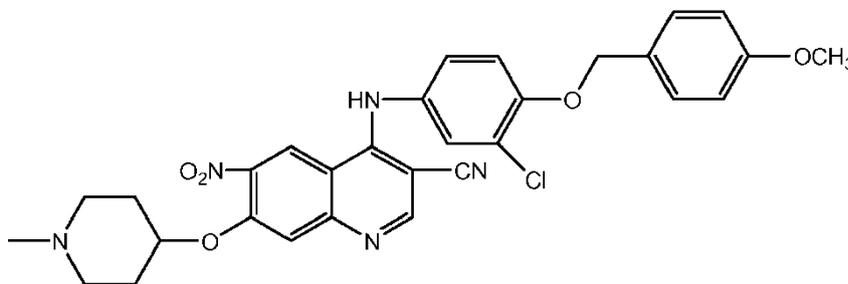
PREPARACIÓN 7BP

5 4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILO



10 PREPARACIÓN 7BQ

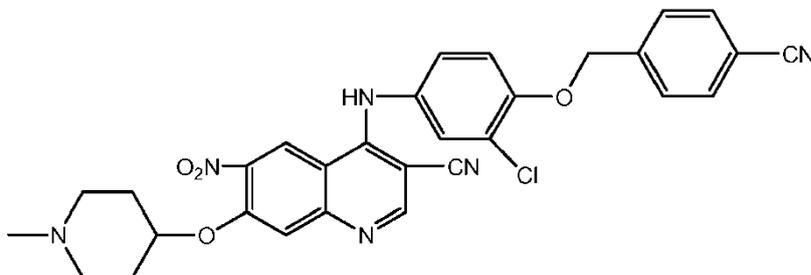
4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILO



15

PREPARACIÓN 7BR

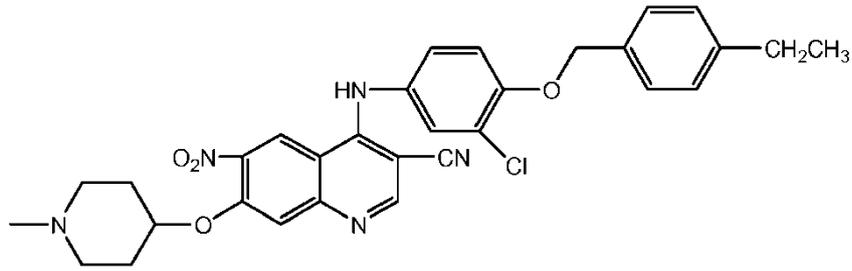
4-(4-(4-CIANOENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7BS

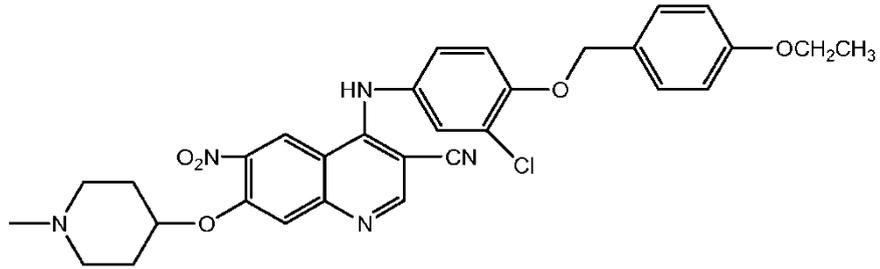
25

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



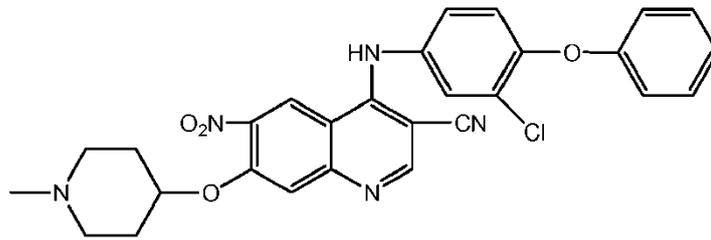
PREPARACIÓN 7BT

5 4-(4-(4-ETOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILO



10 PREPARACIÓN 7BU

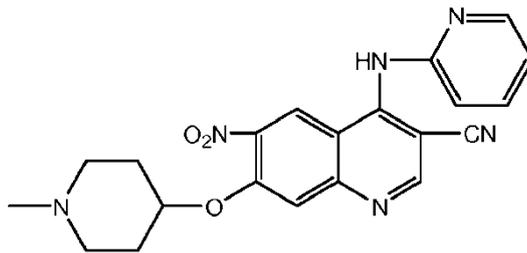
4-(3-CLORO-4-FENOXIFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILO



15

PREPARACIÓN 7BV

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

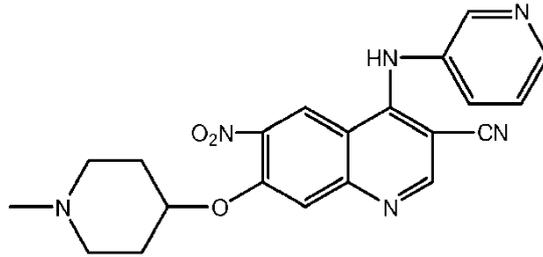


20

PREPARACIÓN 7BW

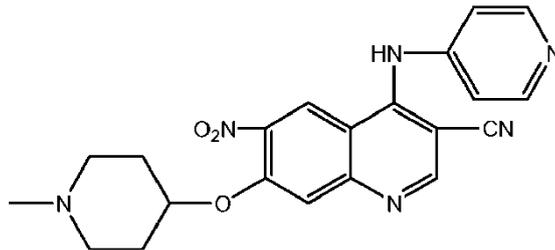
7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITRO-4-(PIRIDIN-3-IL-AMINO)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

25



PREPARACIÓN 7BX

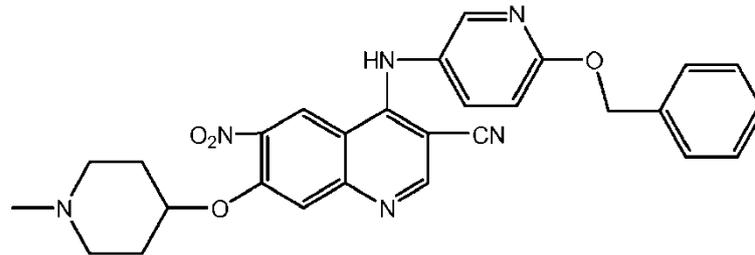
5 7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITRO-4-(PIRIDIN-4-IL-AMINO)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7BY

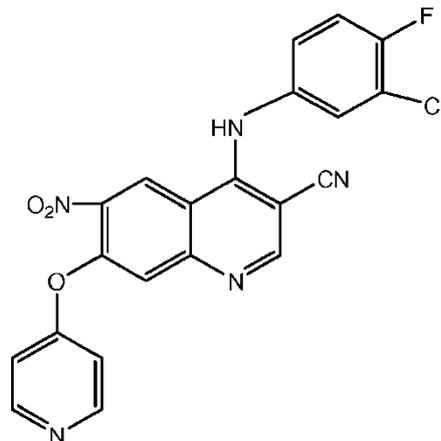
10

4-(6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLIN-3-CARBONITRILO



15 PREPARACIÓN 7BZ

4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



20

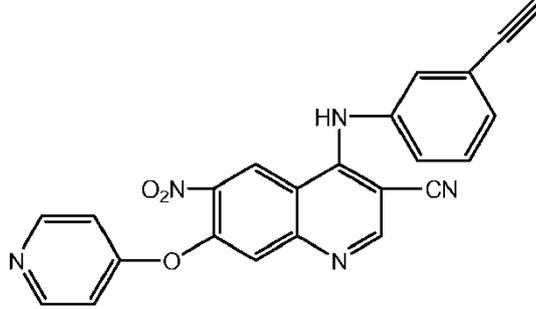
El compuesto se preparó de acuerdo con el proceso de la Preparación 2 y con 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-fluoro-6-nitroquinolin-3-carbonitrilo y 4-hidroxipiridina como materiales de partida.

Los compuestos de la Preparación 7ca a la Preparación 7cl se prepararon de acuerdo con el proceso de la Preparación 25 7bz.

PREPARACIÓN 7CA

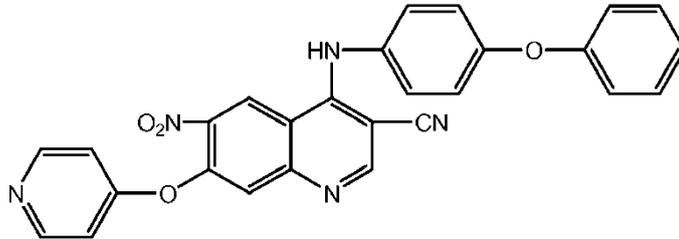
4-(3-ETINILFENILAMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

5



PREPARACIÓN 7CB

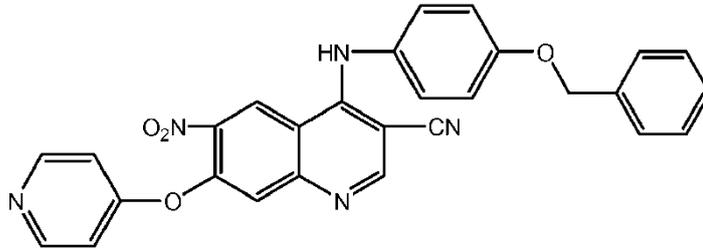
10 6-NITRO-4-(4-FENOXIFENILAMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7CC

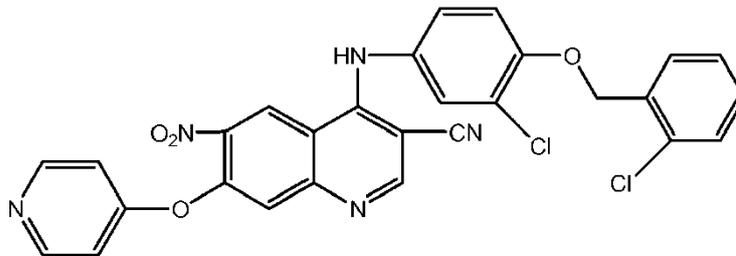
15

4-(4-(BENCILOXI)FENILAMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



20 PREPARACIÓN 7CD

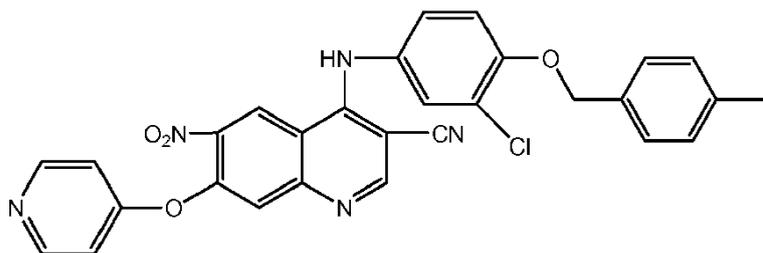
4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



25

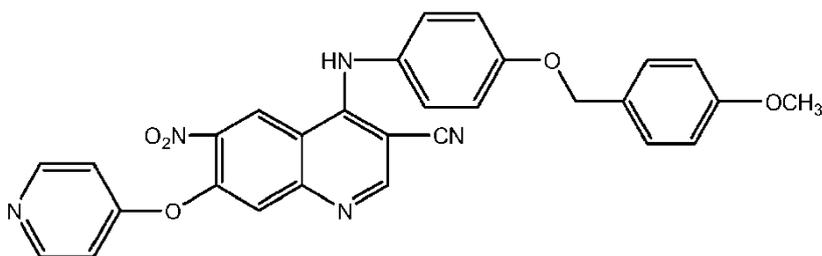
PREPARACIÓN 7CE

4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7CF

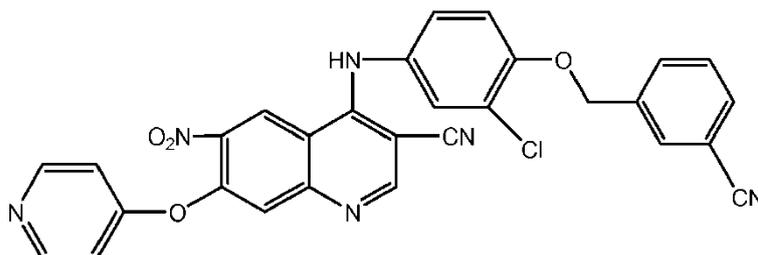
5 4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)FENILAMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7CG

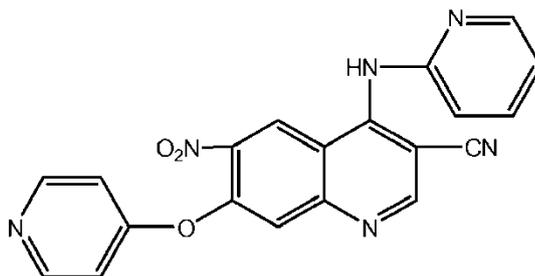
10

4-(4-(3-CIANOENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15 PREPARACIÓN 7CH

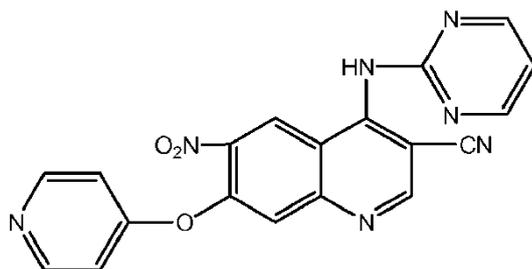
6-NITRO-4-(PIRIDIN-2-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



20

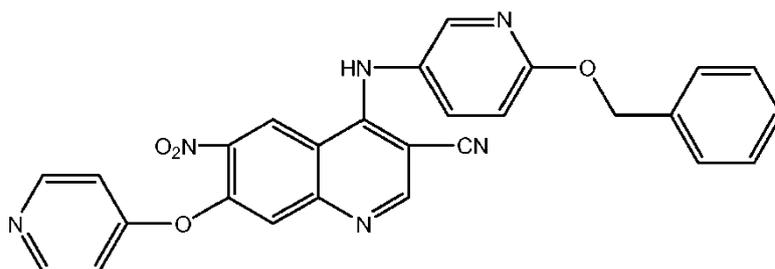
PREPARACIÓN 7CI

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



PREPARACIÓN 7CJ

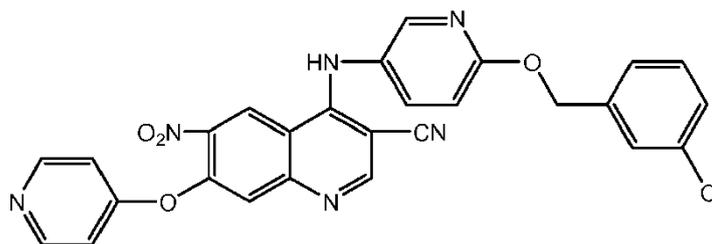
5 4-(6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7CK

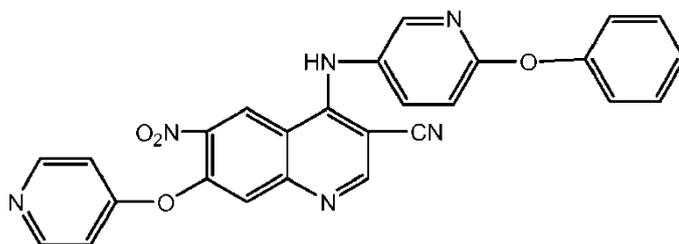
10

4-(6-(3-CLOROBENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15 PREPARACIÓN 7CL

6-NITRO-4-(6-FENOXIPIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

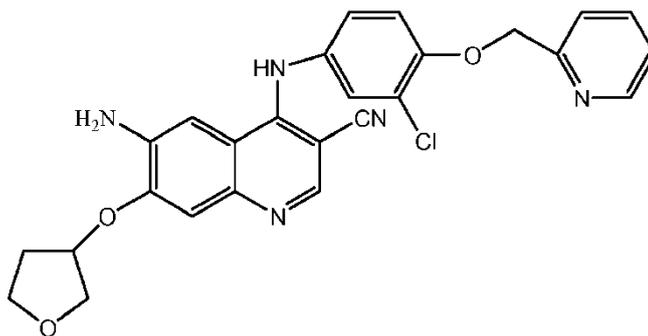


20

PREPARACIÓN 8A

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

25

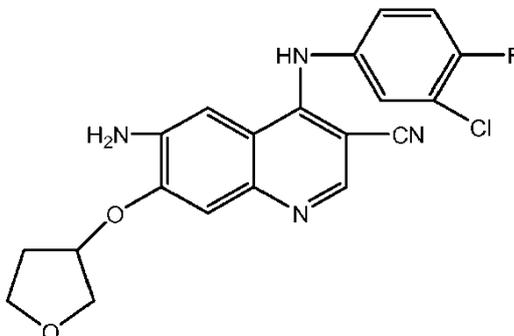


A un matraz de una sola boca (500 ml) se le añadieron 4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)bencenamida)-6-nitro-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-3-carbonitrilo (5,950 g, 11,498 mmol) y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (12,935 g). Al matraz se le añadió 5 etanol anhidro (250 ml). La mezcla se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

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

PREPARACIÓN 8B

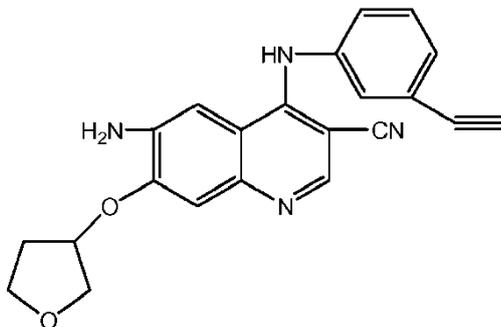
20 6-AMINO-4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



PREPARACIÓN 8C

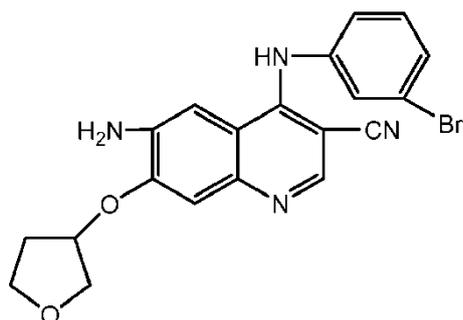
25

6-AMINO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



30 PREPARACIÓN 8D

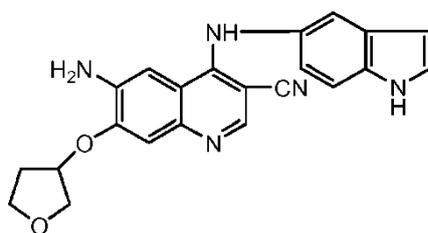
6-AMINO-4-(3-BROMOFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



PREPARACIÓN 8E

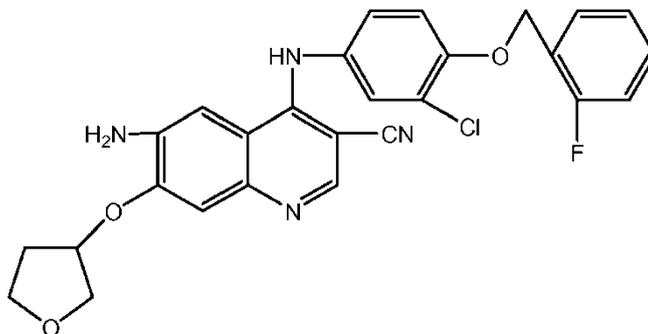
5

6-AMINO-4-(1H-INDOL-5-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



10 PREPARACIÓN 8F

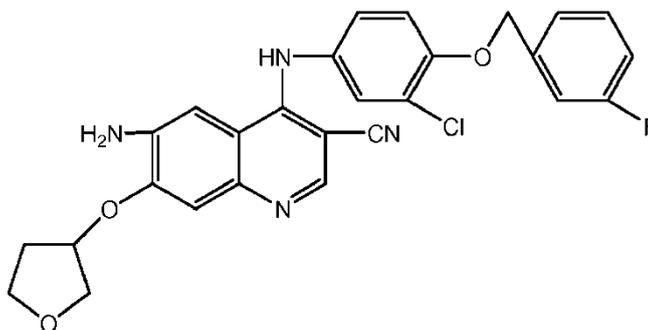
4-(4-(2-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15

PREPARACIÓN 8G

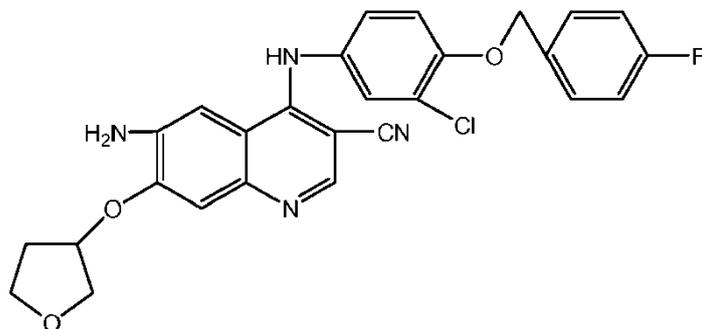
4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8H

25

4-(4-(4-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

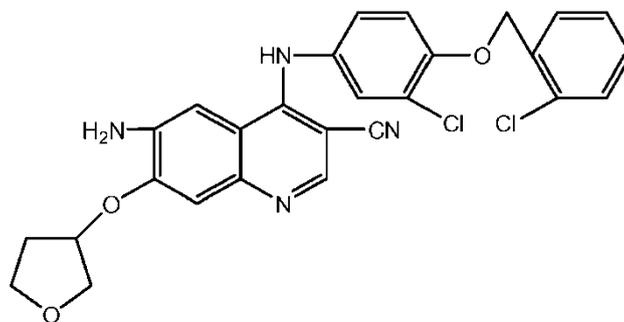


5

PREPARACIÓN 8I

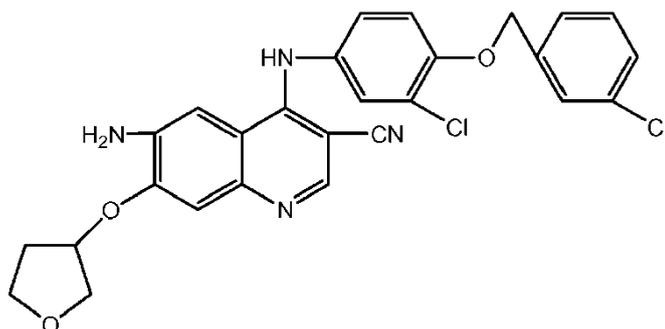
4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

10



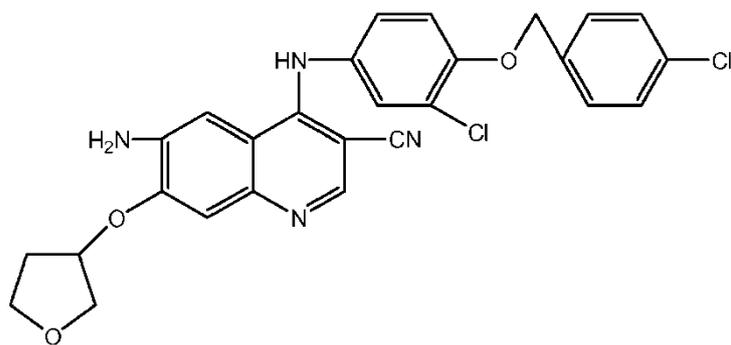
PREPARACIÓN 8J

15 4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



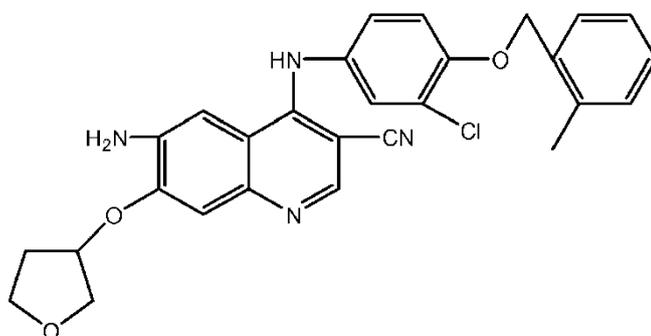
20 PREPARACIÓN 8K

4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



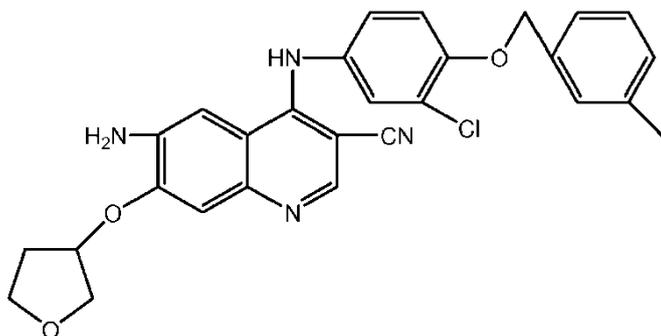
PREPARACIÓN 8L

- 5 4-(4-(2-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



10 PREPARACIÓN 8M

- 4-(4-(3-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

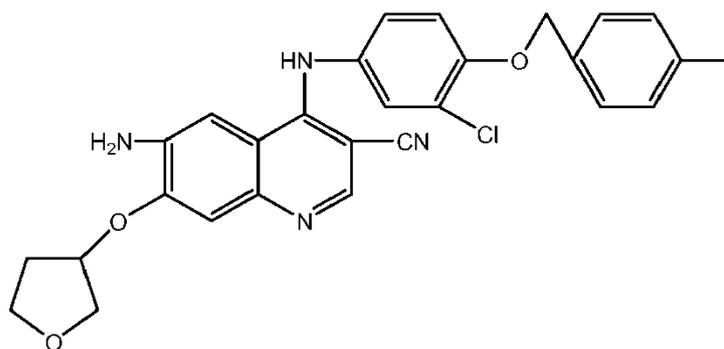


15

PREPARACIÓN 8N

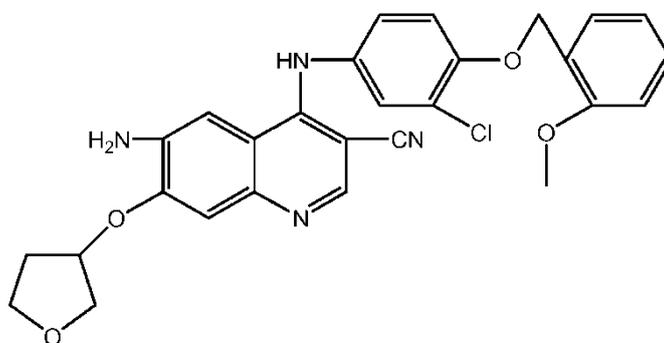
- 4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

20



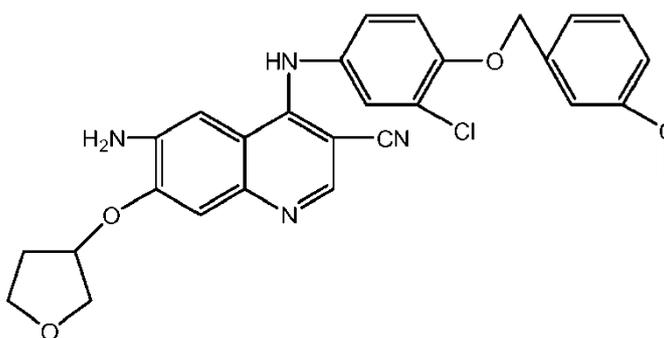
PREPARACIÓN 8O

5 4-(4-(2-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



10 PREPARACIÓN 8P

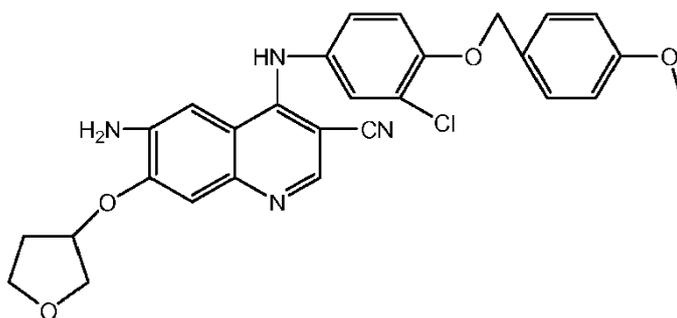
4-(4-(3-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15

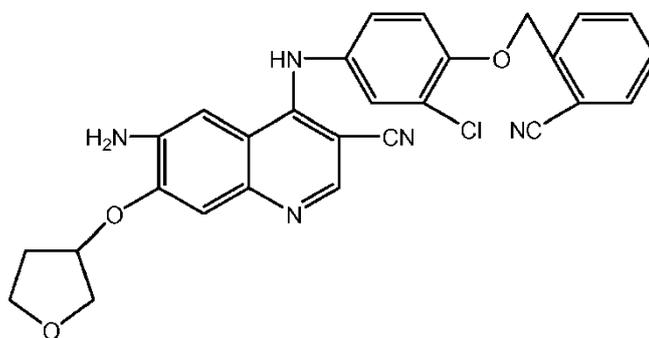
PREPARACIÓN 8Q

20 4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



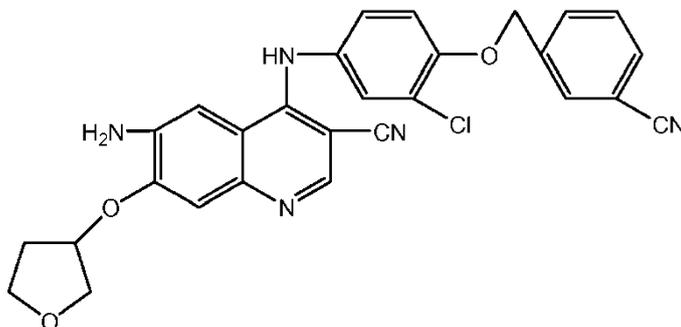
PREPARACIÓN 8R

5 4-(4-(2-CIANOBEILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



10 PREPARACIÓN 8S

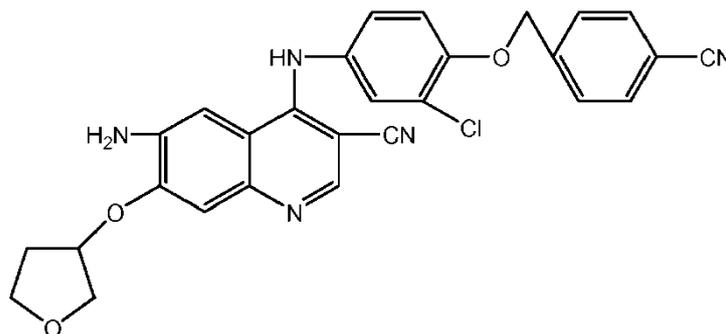
4-(4-(3-CIANOBEILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



15

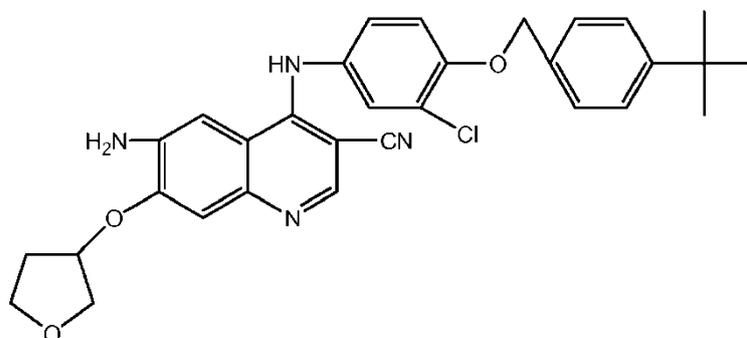
PREPARACIÓN 8T

4-(4-(4-CIANOBEILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



PREPARACIÓN 8U

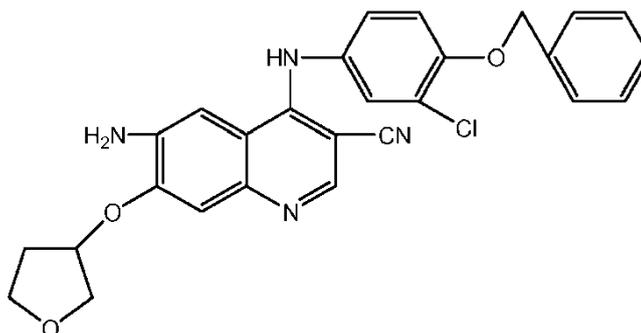
4-(4-(4-*TERC*-BUTILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8V

10

6-AMINO-4-(4-(BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

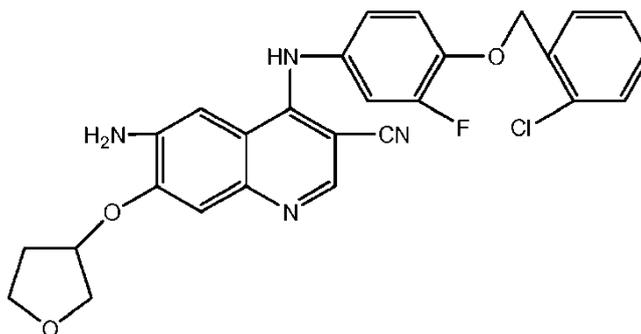


15

PREPARACIÓN 8X

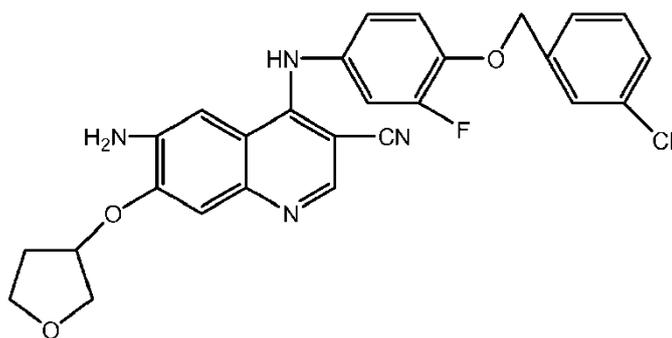
4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

20



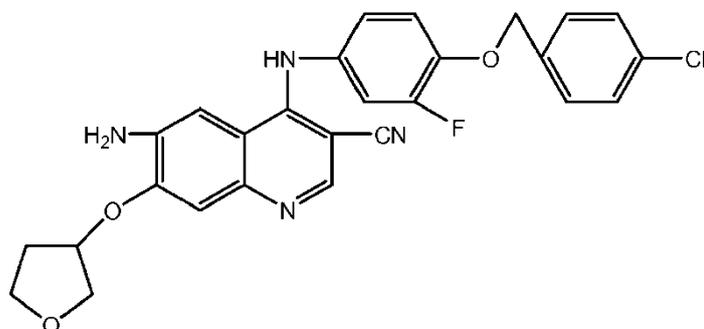
PREPARACIÓN 8Y

25 4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



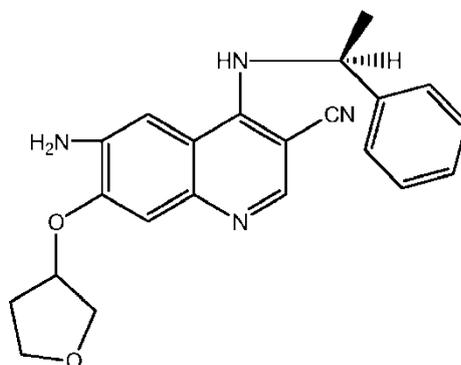
PREPARACIÓN 8Z

- 5 4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



10 PREPARACIÓN 8AA

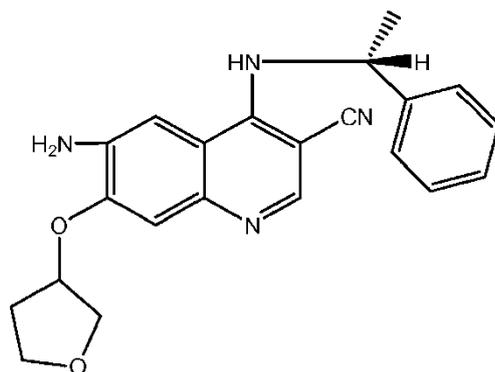
- 6-AMINO-4-((S)-1-FENILETILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15

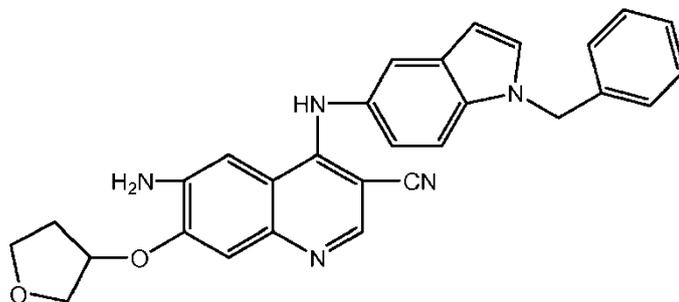
PREPARACIÓN 8AB

- 6-AMINO-4-((R)-1-FENILETILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8AC

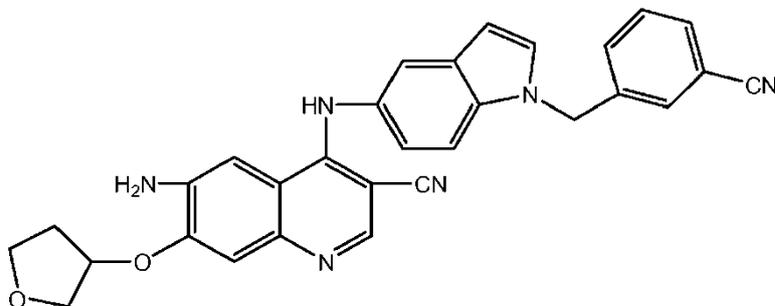
5 6-AMINO-4-(1-BENCIL-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8AD

10

4-(1-(3-CIANO-BENCIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

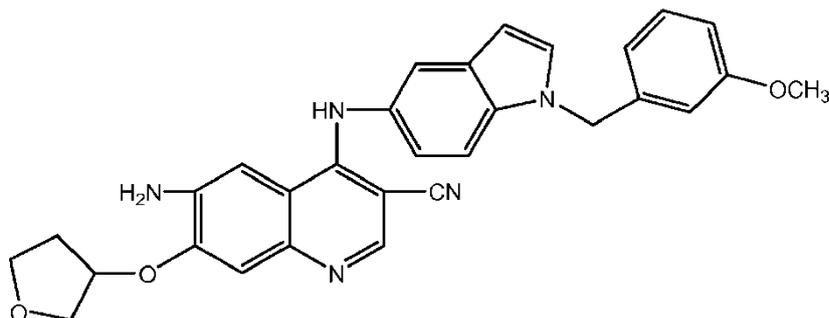


15

PREPARACIÓN 8AE

4-(1-(3-METOXIBENCIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

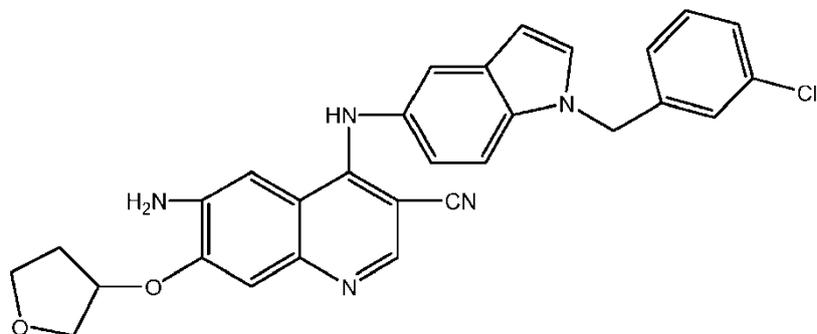
20



PREPARACIÓN 8AF

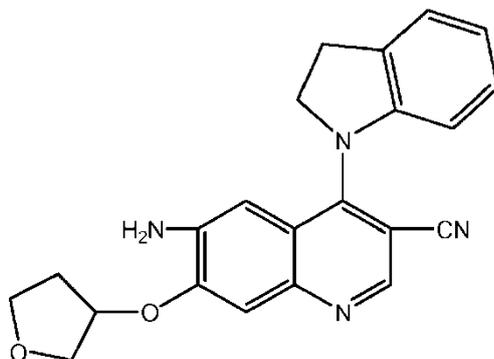
4-(1-(3-CLOROBENCIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

5



PREPARACIÓN 8AG

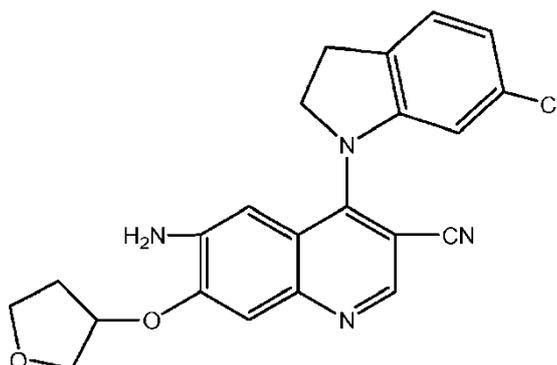
10 6-AMINO-4-(INDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8AH

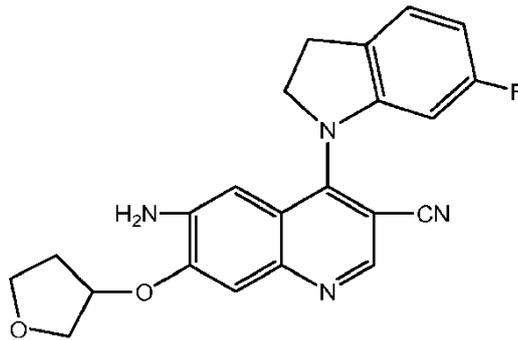
15

6-AMINO-4-(6-CLOROINDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



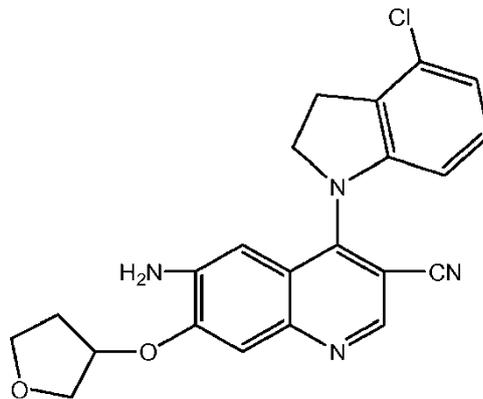
20 PREPARACIÓN 8AI

6-AMINO-4-(6-FLUOROINDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8AJ

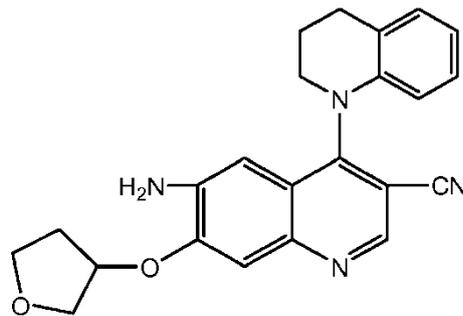
5 6-AMINO-4-(4-CLOROINDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8AK

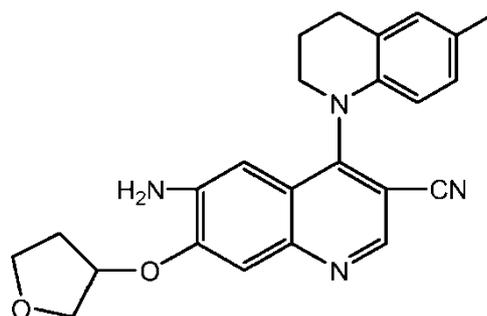
10

6-AMINO-4-(3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15 PREPARACIÓN 8AL

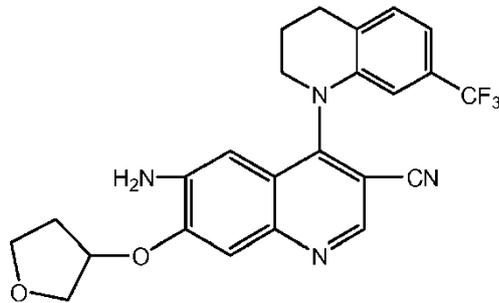
6-AMINO-4-(6-METIL-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



20

PREPARACIÓN 8AM

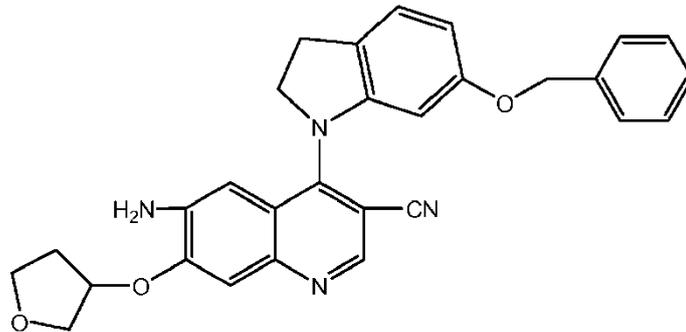
6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)-4-(7-(TRIFLUOROMETIL)-3,4-DIHI-DROQUINOLIN-1(2H)-5-IL)QUINOLIN-3-CARBONITRIL



PREPARACIÓN 8AN

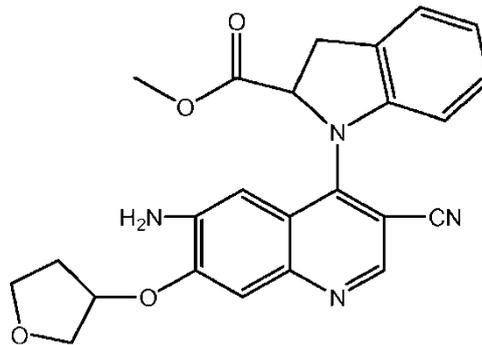
10

6-AMINO-4-(6-(BENCILOXI)INDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRIL



15 PREPARACIÓN 8AO

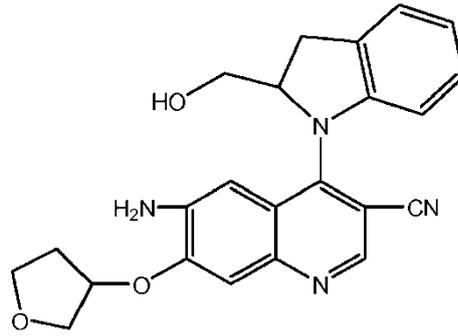
1-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL)INDOLIN-2-CARBOXILATO DE METILO



20

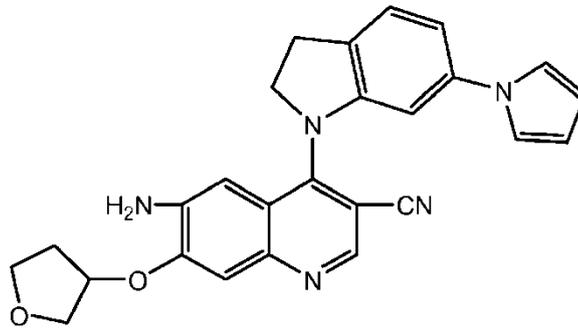
PREPARACIÓN 8AP

6-AMINO-4-(2-(HIDROXIMETIL)INDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRIL



PREPARACIÓN 8AQ

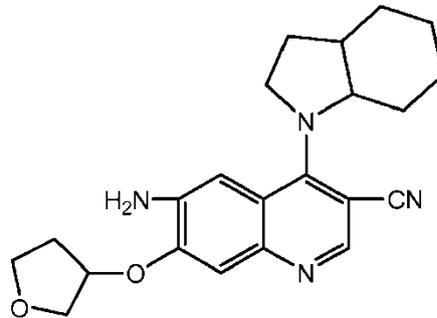
5 4-(6-(1H-PIRROL-1-IL)INDOLIN-1-IL)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8AR

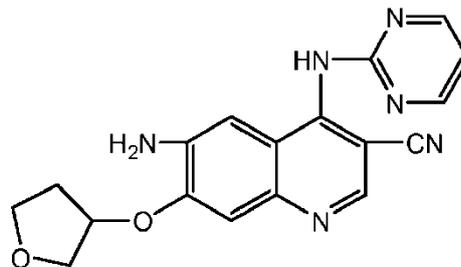
10

6-AMINO-4-(OCTAHIDROINDOL-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15 PREPARACIÓN 8AS

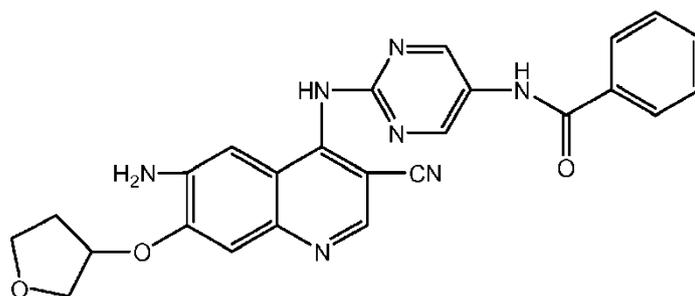
6-AMINO-4-(PIRIMIDIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



20

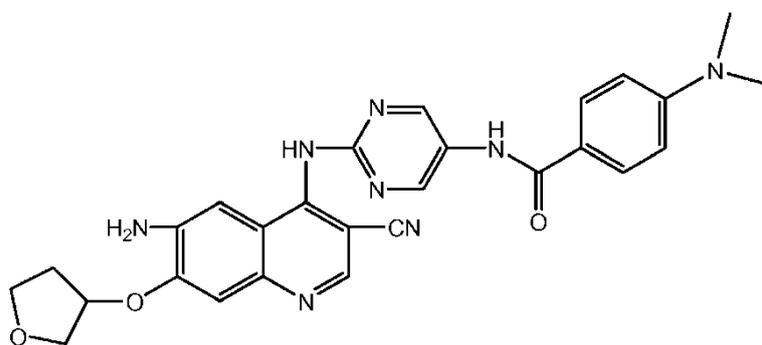
PREPARACIÓN 8AT

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



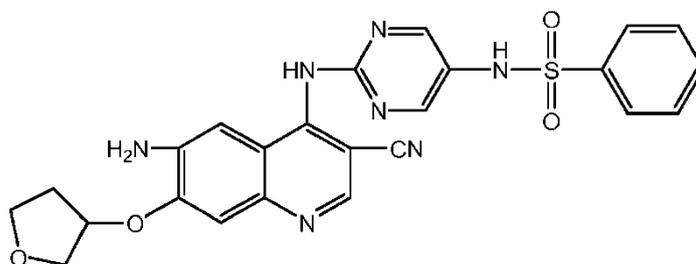
PREPARACIÓN 8AU

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



10 PREPARACIÓN 8AV

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

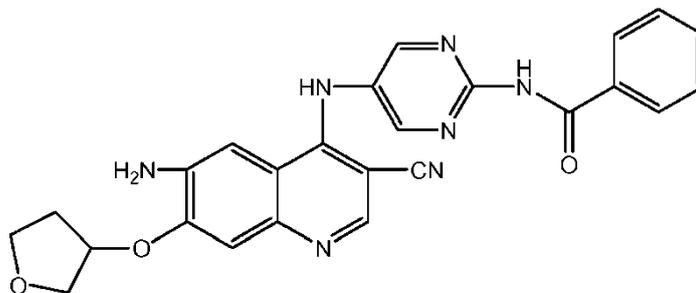


15

PREPARACIÓN 8AW

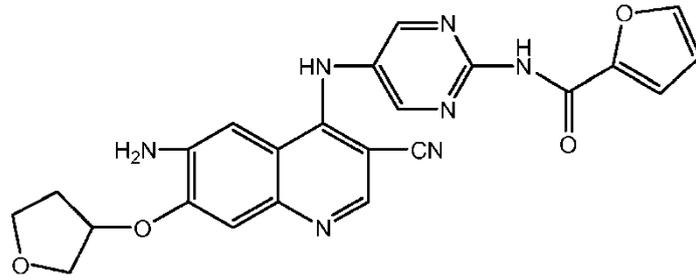
N-(5-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)BENZAMIDA

20



PREPARACIÓN 8AX

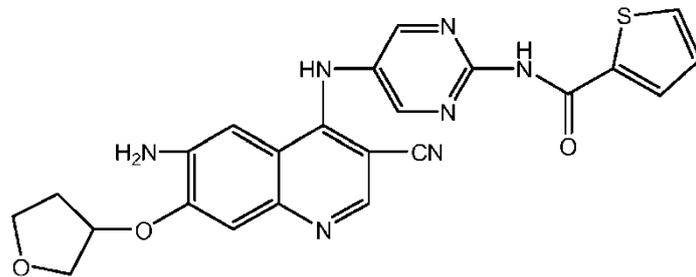
25 N-(5-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)FURAN-2-CARBOXAMIDA



PREPARACIÓN 8AY

5

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

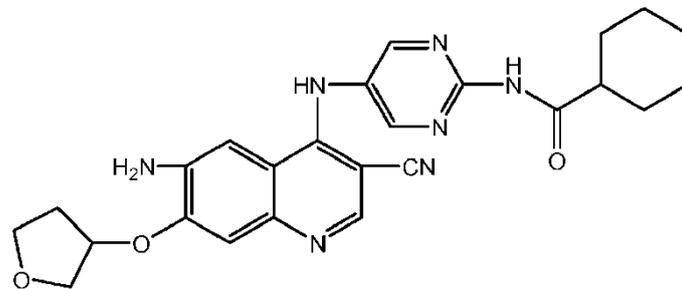


10

PREPARACIÓN 8AZ

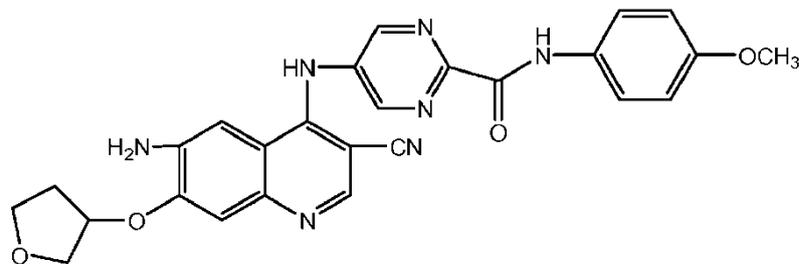
N-(5-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)CICLOHEXILCARBOXAMIDA

15



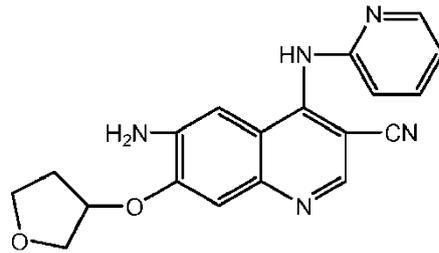
PREPARACIÓN 8BA

20 5-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)-N-(4-METOXIFENIL)PIRIMIDIN-2-IL-CARBOXAMIDA



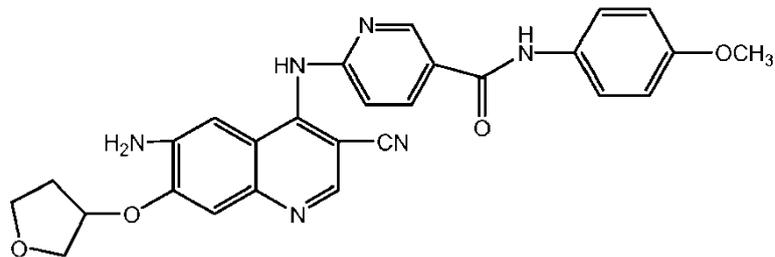
25 PREPARACIÓN 8BB

6-AMINO-4-(PIRIDIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



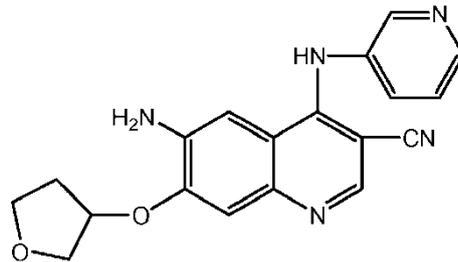
PREPARACIÓN 8BC

5 6-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)-N-(4-METOXIFENIL)NICOTINAMIDA



10 PREPARACIÓN 8BD

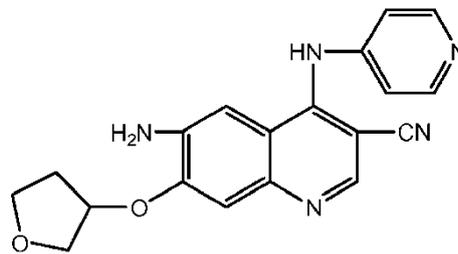
6-AMINO-4-(PIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



15

PREPARACIÓN 8BE

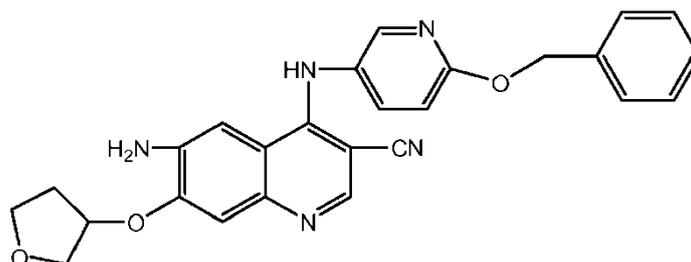
6-AMINO-4-(PIRIDIN-4-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



20

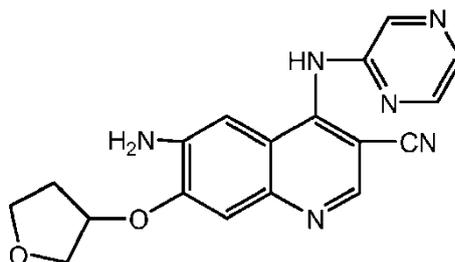
PREPARACIÓN 8BF

25 6-AMINO-4-(6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



PREPARACIÓN 8BG

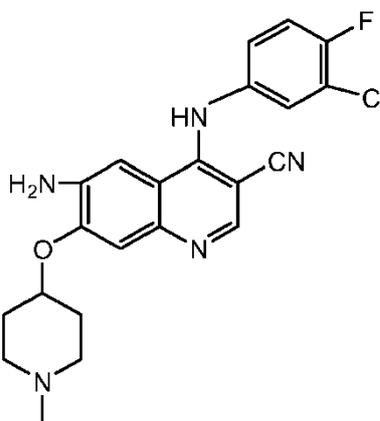
5 6-AMINO-4-(PIRAZIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8BH

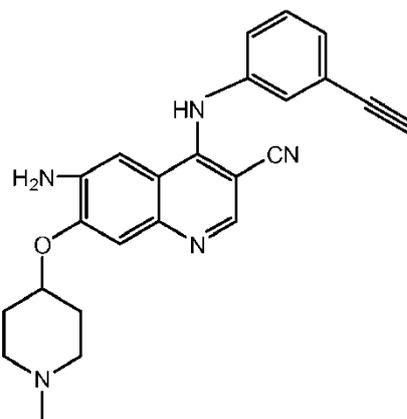
10

6-AMINO-4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-QUINOLIN-3-CARBONITRILO



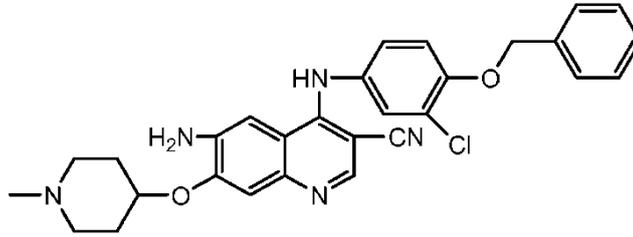
15 PREPARACIÓN 8BI

6-AMINO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8BJ

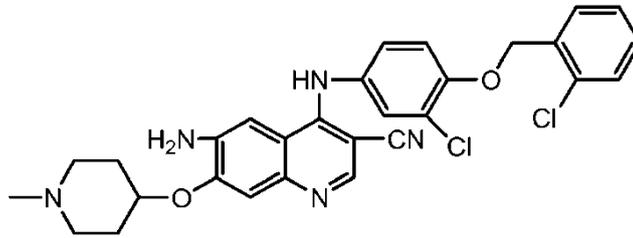
6-AMINO-4-(4-(BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8BK

10

4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

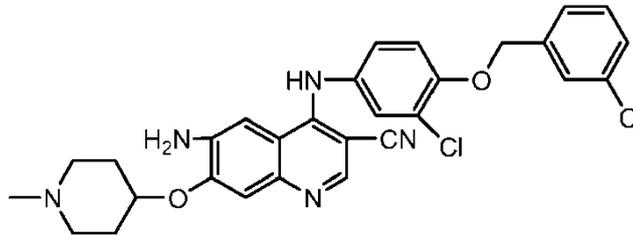


15

PREPARACIÓN 8BL

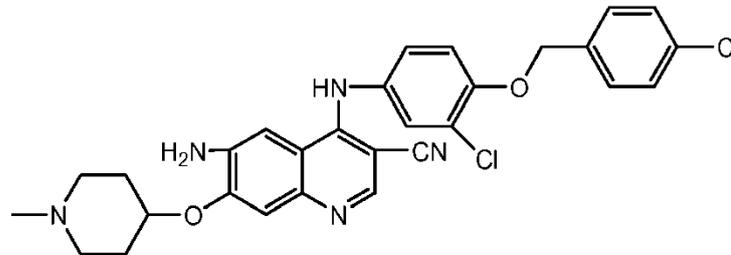
4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

20



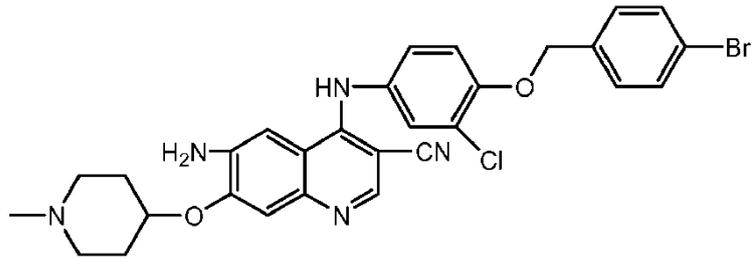
PREPARACIÓN 8BM

25 4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



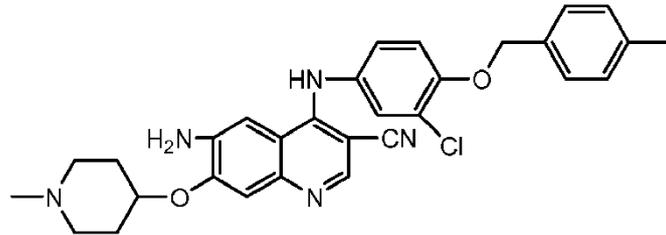
30 PREPARACIÓN 8BN

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



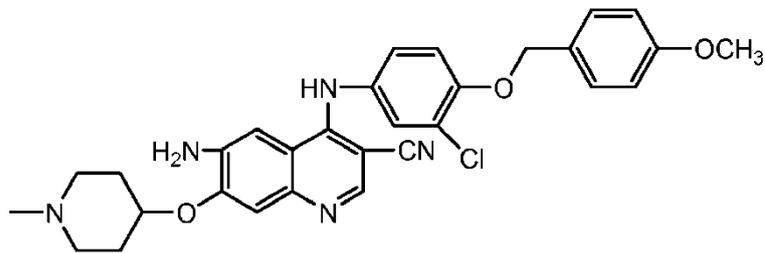
PREPARACIÓN 8BO

- 5 4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



10 PREPARACIÓN 8BP

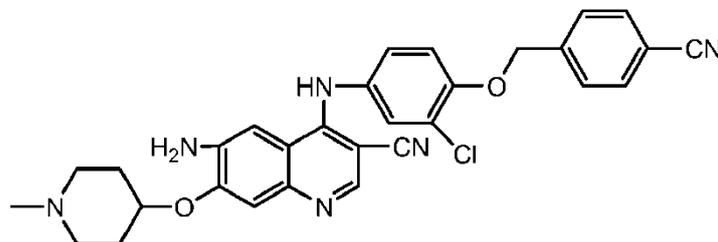
- 4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15

PREPARACIÓN 8BQ

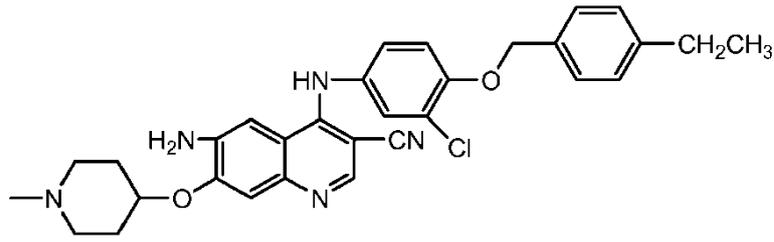
- 20 4-(4-(4-CIANOENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8BR

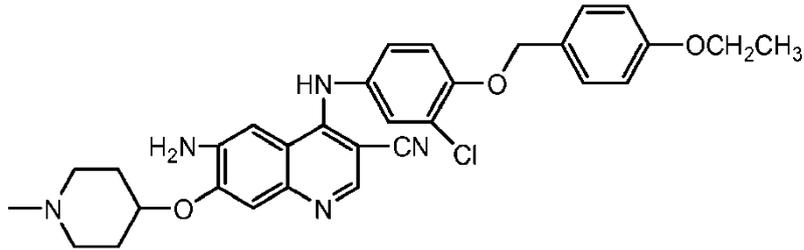
25

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



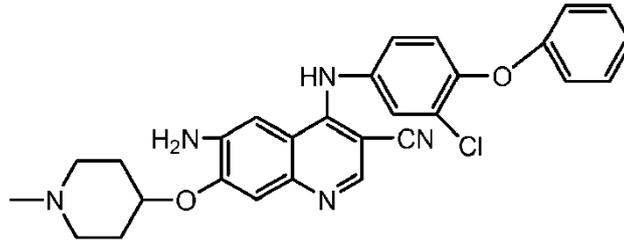
PREPARACIÓN 8BS

- 5 4-(4-(4-ETOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



10 PREPARACIÓN 8BT

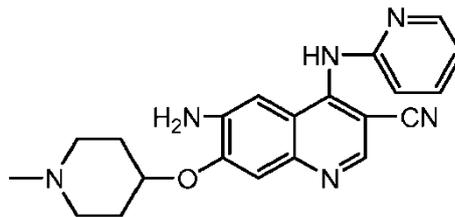
- 6-AMINO-4-(3-CLORO-4-FENOXIFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15

PREPARACIÓN 8BU

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

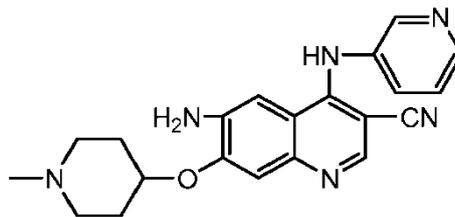


20

PREPARACIÓN 8BV

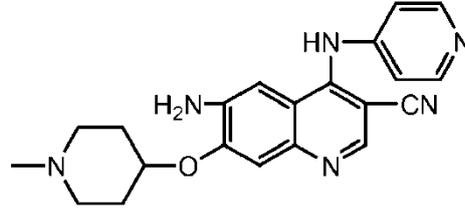
- 6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-4-(PIRIDIN-3-IL-AMINO)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

25



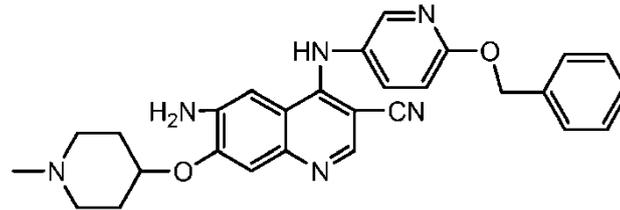
PREPARACIÓN 8BW

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



5
PREPARACIÓN 8BX

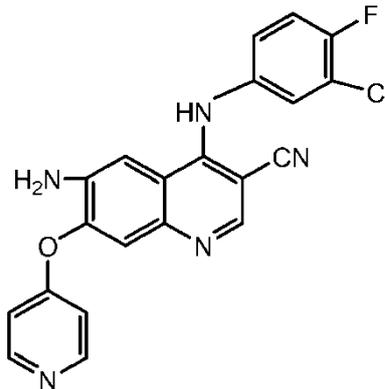
6-AMINO-4-(6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



10
PREPARACIÓN 8BY

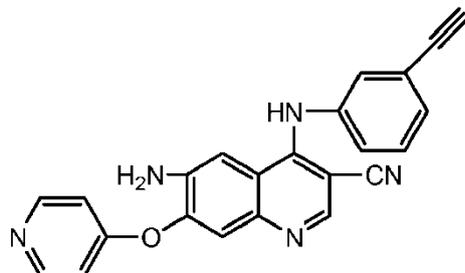
6-AMINO-4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

15



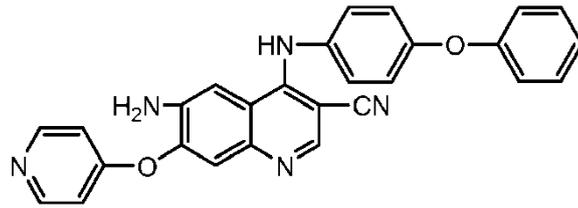
PREPARACIÓN 8BZ

20 6-AMINO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



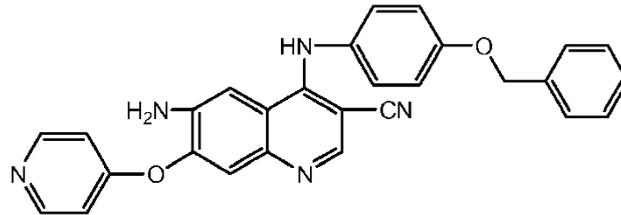
25
PREPARACIÓN 8CA

6-AMINO-4-(4-FENOXIFENILAMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8CB

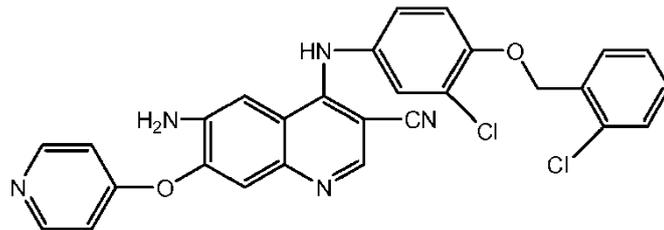
5 6-AMINO-4-(4-(BENCILOXI)FENILAMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8CC

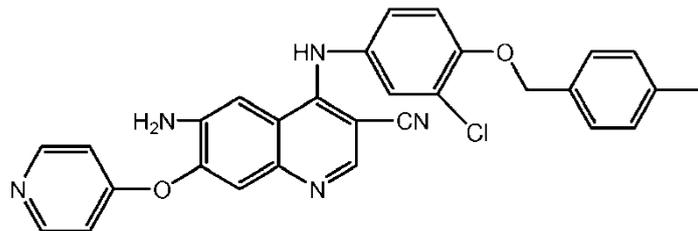
10

4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15 PREPARACIÓN 8CD

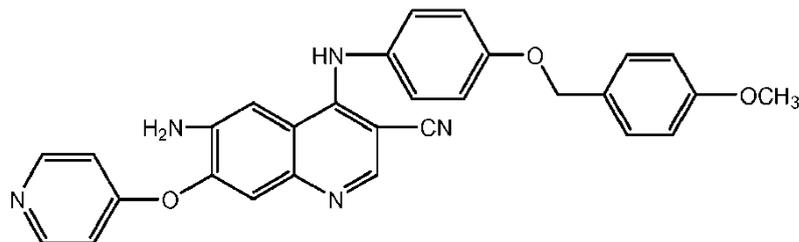
4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



20

PREPARACIÓN 8CE

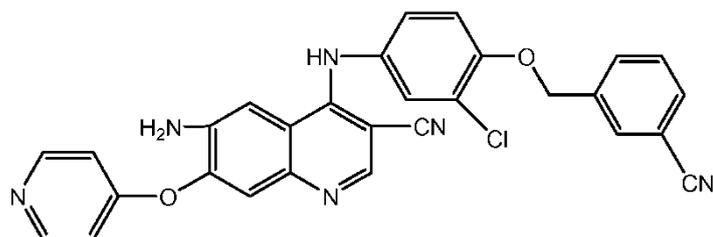
4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)FENILAMINO)-6-AMINO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



25

PREPARACIÓN 8CF

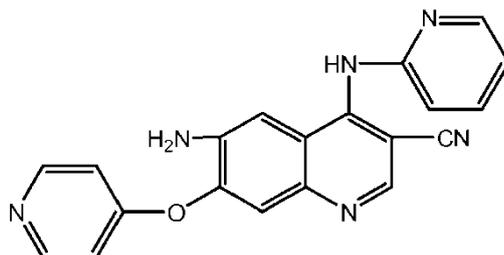
4-(4-(3-CIANOENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 8CG

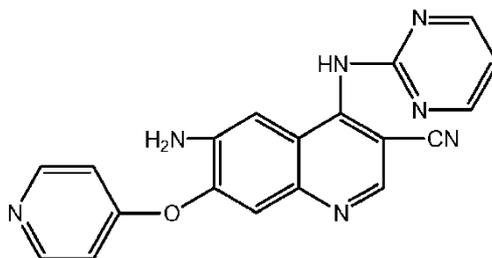
5

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



10 PREPARACIÓN 8CH

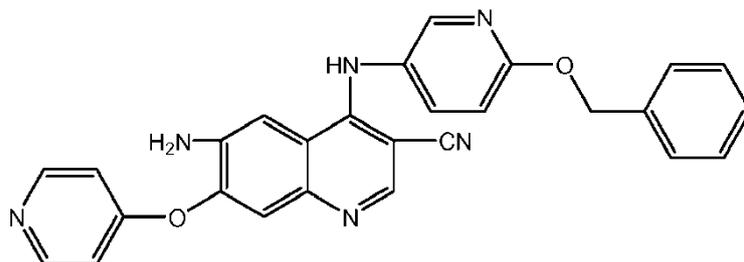
6-AMINO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)-4-(PIRIMIDIN-2-IL-AMINO)QUINOLIN-3-CARBONITRILO



15

PREPARACIÓN 8CI

6-AMINO-4-(6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

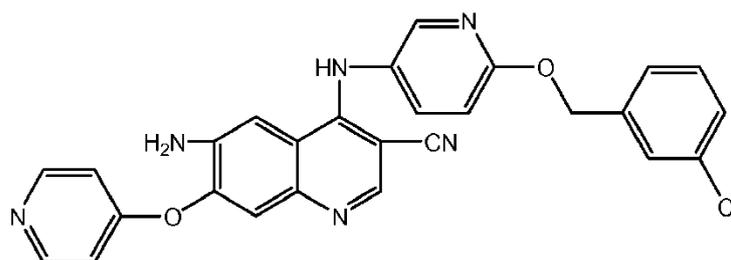


20

PREPARACIÓN 8CJ

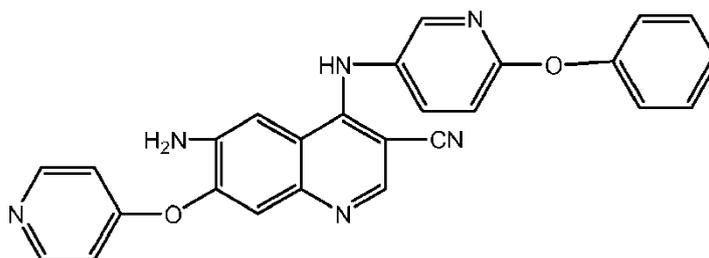
4-(6-(3-CLOROBENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-6-AMINO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILO

25



PREPARACIÓN 8CK

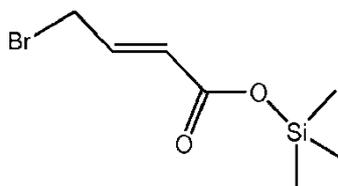
5 6-AMINO-4-(6-FENOXIPIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



PREPARACIÓN 9

10

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



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

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

30 PREPARACIÓN 10

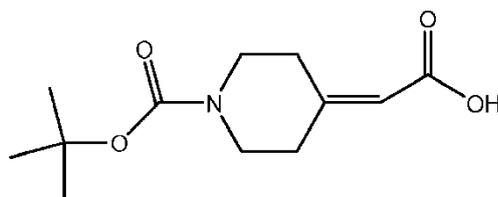
4-BROMO-2-BUTENOATO DE (E/Z)-TRIMETILSILILO

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

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

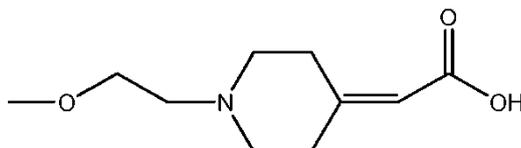
40 PREPARACIÓN 11

ÁCIDO 2-(1-(TERC-BUTOXICARBONIL)PIPERIDIN-4-ILIDENO)-ACÉTICO



PREPARACIÓN 12

5 ÁCIDO 2-(1-(2-METOXIETIL)-PIPERIDIN-4-ILIDENO)-ACÉTICO



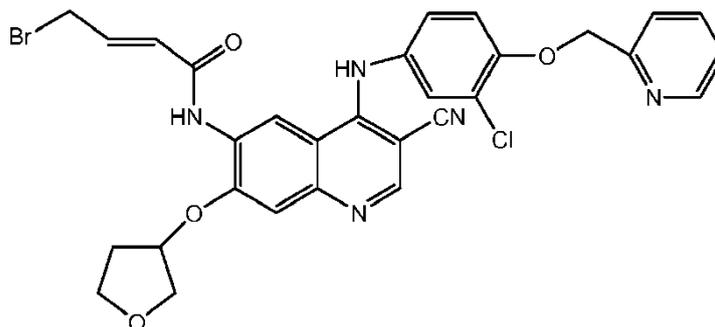
PREPARACIÓN 13

10

ÁCIDO (E)-2-(1-(*TERC*-BUTOXICARBONIL)PIRROLIN-3-ILIDENO)ACÉTICO

EJEMPLO 1

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



- 20 a) Después de que se soplara un matraz de reacción de una sola boca (100 ml) con argón durante 5 min, al matraz de reacción se le añadió 4-bromo-2-butenato de (E)-trimetilsililo (1,363 g, 5,75 mmol). Se añadió DCM (tratado con tamices moleculares) (3 ml) en una atmósfera de argón. A la mezcla se le añadieron cloruro de oxalilo (0,55 ml, 6,325 mmol) y una gota de DMF (cromatográficamente pura) con agitación. Se produjeron muchas burbujas.
- 25 Después de 1 min, las burbujas se redujeron. La mezcla resultante se agitó continuamente durante 2 h a la temperatura ambiente y después se sometió a evaporación rotatoria a sequedad.
- b) Se disolvió 6-amino-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidro furan-3-il-oxi)quinolin-3-carbonitrilo (2,44 g, 5 mmol) en THF (redestilado) (36 ml) en una atmósfera de argón. La solución se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió DIEA (1,73 ml, 10 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 min. El producto sometido a evaporación rotatoria de a) se disolvió en THF (redestilado) (14 ml). La solución resultante se añadió gota a gota a la solución de reacción. La mezcla se agitó en un baño de hielo-agua durante una noche. La mezcla resultante se sometió a evaporación rotatoria a sequedad. Se añadieron acetato de etilo (200 ml) y solución saturada de Na₂CO₃ (150 ml). La solución se agitó durante 10 min a la temperatura ambiente. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo (100 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron. La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y solución saturada de NaCl (200 ml), se secó sobre MgSO₄ durante media hora, se filtró y se sometió a evaporación rotatoria a sequedad. La sustancia resultante se purificó con cromatografía en columna (eluyente: cloroformo:metanol = 9:1) para dar un sólido de color amarillo (2,381 g). Rendimiento: 75,0 %.

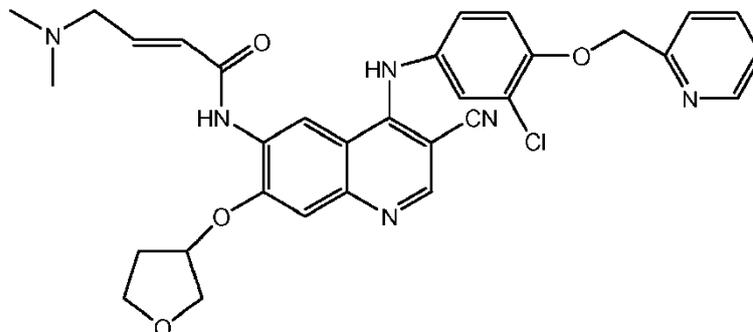
MS (M+1): 634.

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

EJEMPLO 2

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

5



Se disolvió (E)-4-bromo-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3 -il-oxi)quinolin-6-il)-2-butenamida (2,35 g, 3,704 mmol) en DMF (cromatográficamente pura) (40 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo-agua en una atmósfera de argón. A la solución se le añadió NaI (278 mg, 1,852 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla se le añadieron clorhidrato de dimetilamina (604 mg, 7,408 mmol), carbonato potásico (2,556 g, 18,519 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (59 mg, 0,185 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Después de que terminara la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (400 ml) para precipitar un sólido de color amarillo. El sólido se extrajo tres veces con acetato de etilo (550 ml en total). Las capas de acetato de etilo se combinaron. La fase orgánica se lavó con agua (300 ml) y solución saturada de NaCl (300 ml), sucesivamente. La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ anhidro durante media hora, se filtró y se sometió a evaporación rotatoria a sequedad. La sustancia resultante se purificó con cromatografía en columna (eluyente: cloroformo:metanol = 9:1) para dar un sólido de color amarillo (1,375 g). Rendimiento: 62,0 %.

MS (M+1): 599.

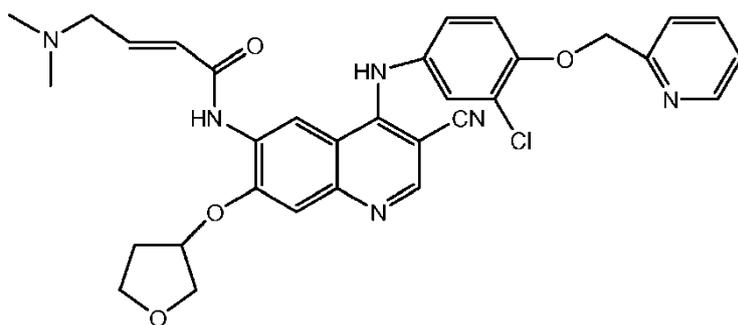
¹H RMN (DMSO-d₆, CH₃OH-d₄): δ 2,167-2,219 (m, 1H); 2,354-2,452 (m, 1H); 2,782 (s, 6H); 3,794 (dd, 1H, J₁ = 8,0; J₂ = 14,0); 3,949-4,074 (m, 5H); 5,258 (a, 1H); 5,546 (s, 2H); 6,795-6,914 (m, 2H); 7,387 (d, 1H, J = 8,8); 7,551 (s, 1H); 7,674 (s, 1H); 7,845 (t, 1H, J = 6,4); 8,000 (d, 1H, J = 7,8); 8,406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

25

EJEMPLO 3

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

30



. HCl

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

MS (M+1): 599.

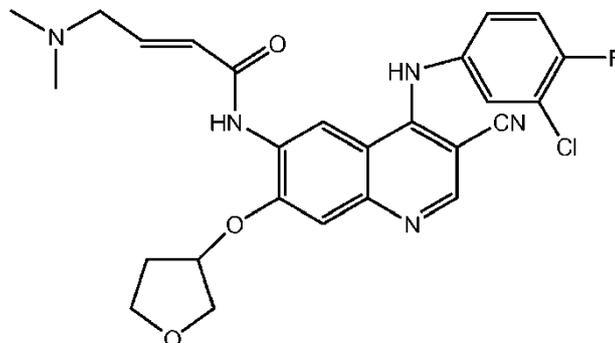
40

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

EJEMPLO 4

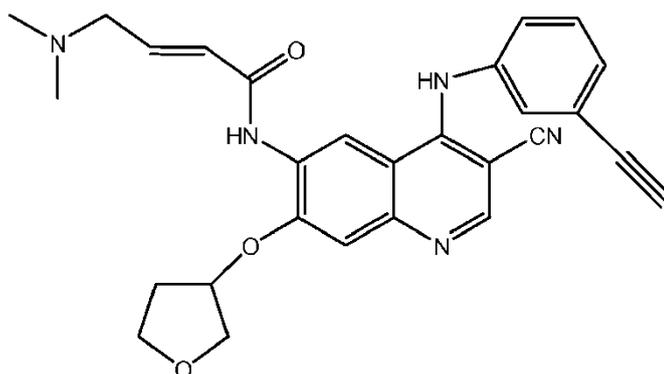
(E)-N-(4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 510

5



EJEMPLO 5

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

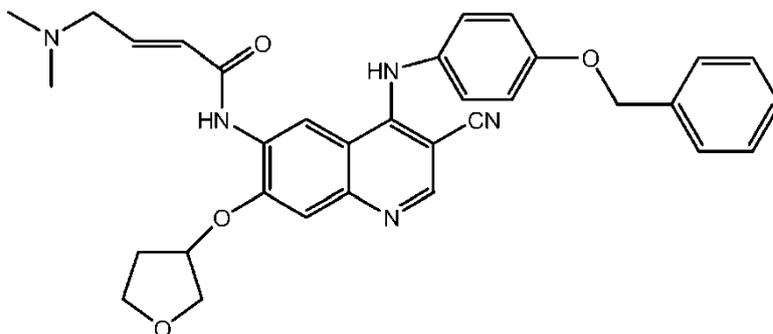


15 MS (M+1): 482

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

EJEMPLO 6

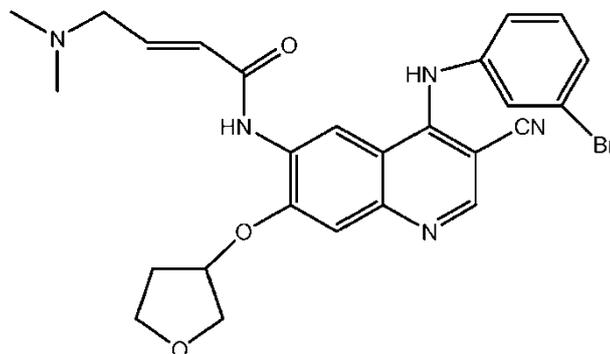
25 (E)-N-(4-(4-(BENCILOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 564



EJEMPLO 7

30

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



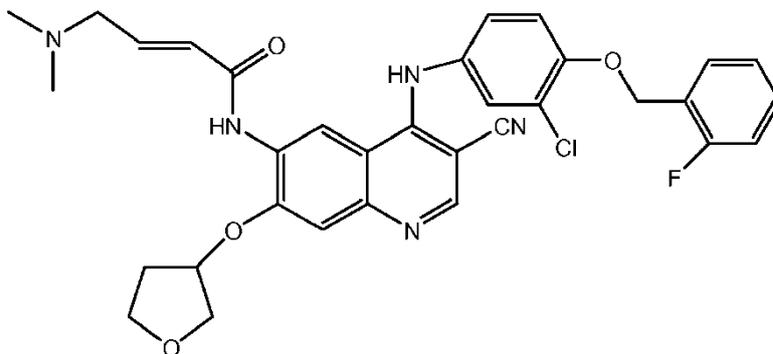
5

MS (M+1): 536

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 2,157-2,216 (m, 1H); 2,385-2,456 (m, 1H); 2,741 (s, 3H); 2,753 (s, 3H); 3,803 (dd, 1H, J₁ = 8,0, J₂ = 13,6); 3,939-4,103 (m, 5H); 5,266 (a, 1H); 6,826-6,968 (m, 2H); 7,431-7,466 (m, 2H); 7,587-7,608 (m, 1H); 7,718 (s, 1H); 7,786 (s, 1H); 9,110 (s, 1H); 9,222 (s, 1H); 10,052 (s, 1H); 11,345 (a, 2H).

EJEMPLO 8

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

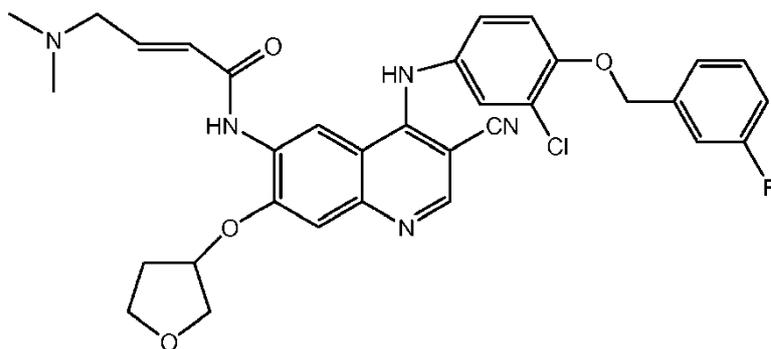


20 MS (M+1): 616

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 2,148-2,211 (m, 1H); 2,380-2,452 (m, 1H); 2,744 (s, 3H); 2,755 (s, 3H); 3,803 (dd, 1H, J₁ = 8,0, J₂ = 13,6); 3,943-4,098 (m, 5H); 5,256 (a, 1H); 5,310 (s, 2H); 6,816-6,971 (m, 2H); 7,258-7,321 (m, 2H); 7,417-7,473 (m, 3H); 7,607-7,652 (m, 2H); 7,750 (s, 1H); 9,082 (s, 1H); 9,203 (s, 1H); 10,056 (s, 1H); 11,312 (a, 2H).

EJEMPLO 9

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



MS (M+1): 616

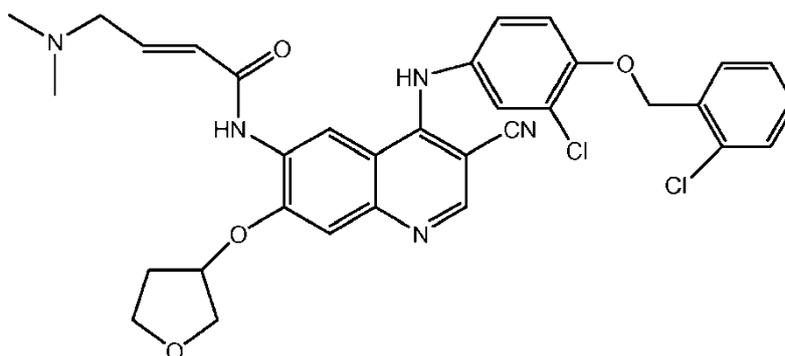
5 El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (CDCl₃, CH₃OH-d₄): δ 2,168-2,202 (m, 1H); 2,425-2,482 (m, 1H); 2,747 (s, 3H); 2,750 (s, 3H); 3,798-3,835 (m, 1H); 3,960-4,121 (m, 5H); 5,250 (a, 1H); 5,325 (s, 2H); 6,834-6,967 (m, 2H); 7,174-7,219 (m, 1H); 7,311-7,361 (m, 2H); 7,461 (c, 2H, J = 7,2); 7,674 (s, 1H); 7,822 (s, 1H); 9,090 (s, 1H); 9,212 (s, 1H); 10,085 (s, 1H); 11,387 (s, 1H); 11,441 (s, 1H).

10

EJEMPLO 10

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

15

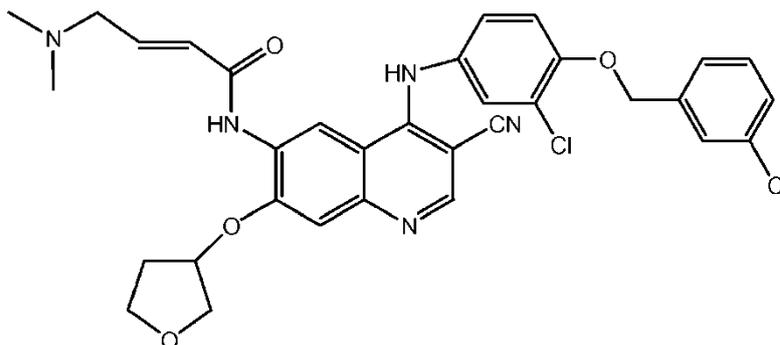


MS (M+1): 632

20 El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 2,148-2,213 (m, 1H); 2,399-2,452 (m, 1H); 2,746 (s, 3H); 2,757 (s, 3H); 3,804 (dd, 1H, J₁ = 8,0, J₂ = 13,6); 3,955-4,097 (m, 5H); 5,262 (a, 1H); 5,327 (s, 2H); 6,816-6,968 (m, 2H); 7,394-7,465 (m, 3H); 7,545-7,568 (m, 1H); 7,664-7,686 (m, 2H); 7,741 (s, 1H); 9,078 (s, 1H); 9,205 (s, 1H); 10,054 (s, 1H); 11,316 (a, 2H).

25 EJEMPLO 11

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



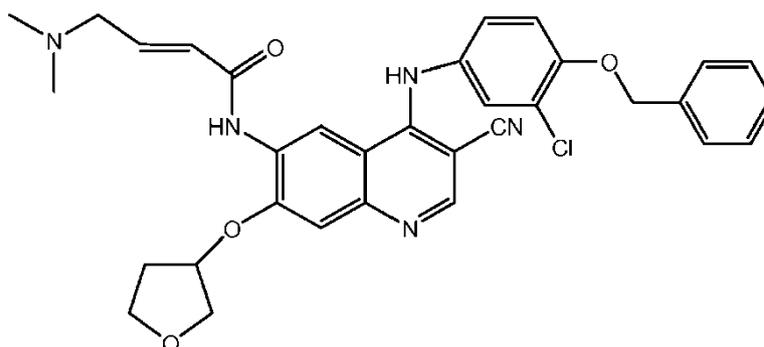
30

MS (M+1): 632

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 2,150-2,211 (m, 1H); 2,385-2,454 (m, 1H); 2,743 (s, 3H); 2,751 (s, 3H); 3,801 (dd, 1H, J₁ = 8,0, J₂ = 13,2); 3,954-4,097 (m, 5H); 5,249 (a, 1H); 5,314 (s, 2H); 6,824-6,977 (m, 2H); 7,347 (d, 1H, J = 8,8); 7,426-7,473 (m, 4H); 7,568 (s, 1H); 7,668 (d, 1H, J = 2,4); 7,790 (s, 1H); 9,080 (s, 1H); 9,203 (s, 1H); 10,066 (s, 1H); 11,334 (s, 1H); 11,413 (a, 1H).

10 EJEMPLO 12

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



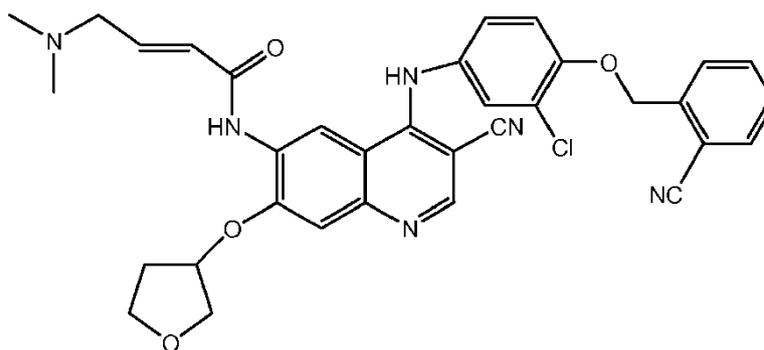
15

MS (M+1): 598

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 2,152-2,214 (m, 1H); 2,382-5,452 (m, 1H); 2,741 (s, 3H); 2,752 (s, 3H); 3,801 (dd, 1H, J₁ = 7,6, J₂ = 13,6); 3,936-4,091 (m, 5H); 5,254 (a, 1H); 5,282 (s, 2H); 6,818-6,975 (m, 2H); 7,345-7,379 (m, 2H); 7,408-7,446 (m, 3H); 7,495-7,513 (m, 2H); 7,642 (d, 1H, J = 2,4); 7,778 (s, 1H); 9,055 (s, 1H); 9,195 (s, 1H); 10,028 (s, 1H); 11,292 (s, 1H); 11,418 (a, 1H).

25 EJEMPLO 13

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



30

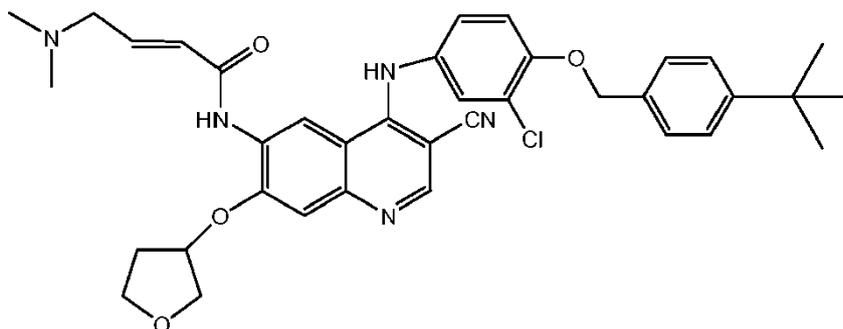
MS (M+1): 623

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 2,150-2,211 (m, 1H); 2,374-2,443 (m, 1H); 2,749 (s, 3H); 2,759 (s, 3H); 3,805 (dd, 1H, J₁ = 7,6, J₂ = 13,2); 3,938-4,089 (m, 5H); 5,271 (a, 1H); 5,420 (s, 2H); 6,802-6,955 (m, 2H); 7,433 (s, 2H); 7,601-7,678 (m, 3H); 7,790 (s, 1H); 7,800 (s, 1H); 7,953 (d, 1H, J = 8,0); 9,024 (s, 1H); 9,178 (s, 1H); 9,987 (s, 1H); 11,166 (a, 2H).

EJEMPLO 14

40

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



MS (M+1): 654

5

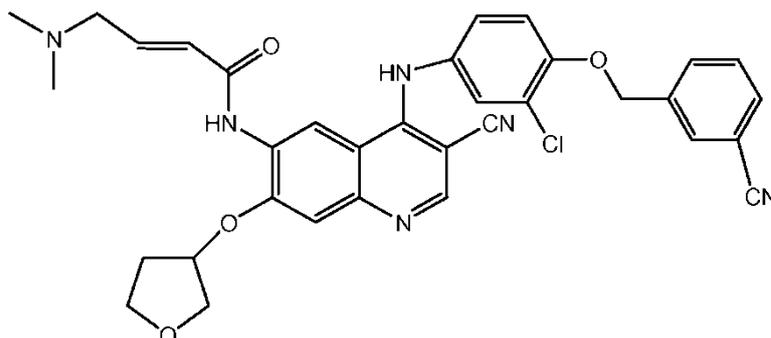
El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 1,268 (s, 9H); 2,121-2,181 (m, 1H), 2,353-2,422 (m, 1H); 2,713 (s, 3H); 2,724 (s, 3H); 3,771 (dd, 1H, J₁ = 8,0, J₂ = 13,6); 3,913-4,067 (m, 5H); 5,198 (s, 2H); 5,271 (a, 1H); 6,787-6,938 (m, 2H); 7,327-7,432 (s, 6H); 7,619 (d, 1H, J = 2,8); 7,725 (s, 1H); 9,057 (s, 1H); 9,175 (s, 1H); 10,036 (s, 1H); 11,309 (a, 2H).

10

EJEMPLO 15

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

15



MS (M+1): 623

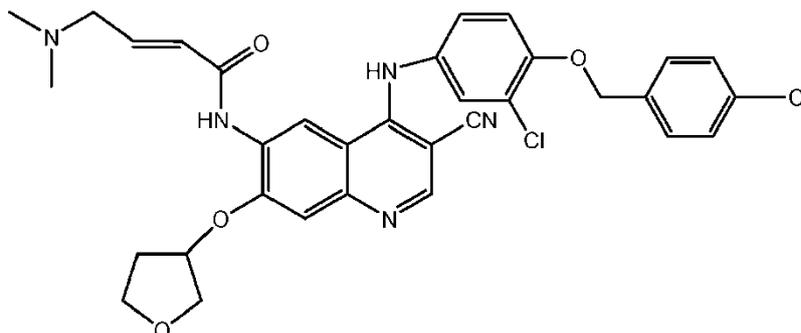
20 El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 2,150-2,197 (m, 1H); 2,380-2,451 (m, 1H); 2,748 (s, 3H); 2,758 (s, 3H); 3,803 (dd, 1H, J₁ = 8,0, J₂ = 13,6); 3,957-4,098 (m, 5H); 5,259 (a, 1H); 5,365 (s, 2H); 6,821-6,968 (m, 2H); 7,360 (d, 1H, J = 8,8); 7,440 (d, 1H, J = 8,8); 7,641-7,673 (m, 2H); 7,744 (a, 1H); 7,840 (s, 1H); 7,859 (s, 1H); 7,939 (s, 1H); 9,070 (s, 1H); 9,201 (s, 1H); 10,062 (s, 1H); 11,317 (a, 2H).

25

EJEMPLO 16

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

30



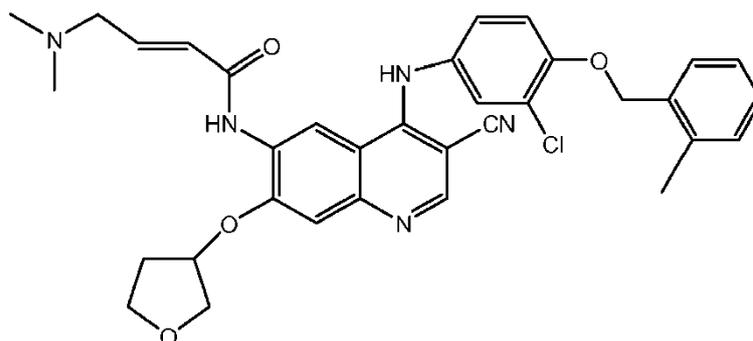
MS (M+1): 632

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 2,147-2,209 (m, 1H); 2,381-2,452 (m, 1H); 2,742 (s, 3H); 2,753 (s, 3H); 3,801 (dd, 1H, J₁ = 8,0, J₂ = 13,6); 3,942-4,096 (m, 5H); 5,253 (a, 1H); 5,290 (s, 2H); 6,818-6,972 (m, 2H); 7,345 (d, 1H, J = 8,8); 7,429 (dd, 1H, J₁ = 2,4, J₂ = 8,8); 7,512 (dd, 1H, J₁ = 8,4, J₂ = 14,8); 7,655 (d, 1H, J = 2,4); 7,763 (s, 1H); 9,074 (s, 1H); 9,198 (s, 1H); 10,059 (s, 1H); 11,305 (s, 1H); 11,360 (a, 1H).

EJEMPLO 17

10

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



15

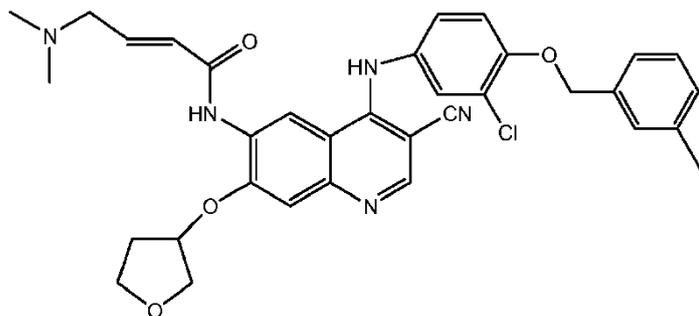
MS (M+1): 612

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 2,164-2,195 (m, 1H); 2,368 (s, 3H); 2,403-2,454 (m, 1H); 2,744 (s, 6H); 3,774-3,809 (m, 1H); 3,955-4,097 (m, 5H); 5,260 (s, 3H); 6,824-6,975 (m, 2H); 7,236-7,283 (m, 3H); 7,413-7,498 (m, 3H); 7,651 (s, 1H); 7,780 (s, 1H); 9,082 (s, 1H); 9,208 (s, 1H); 10,069 (s, 1H); 11,348 (a, 2H).

20

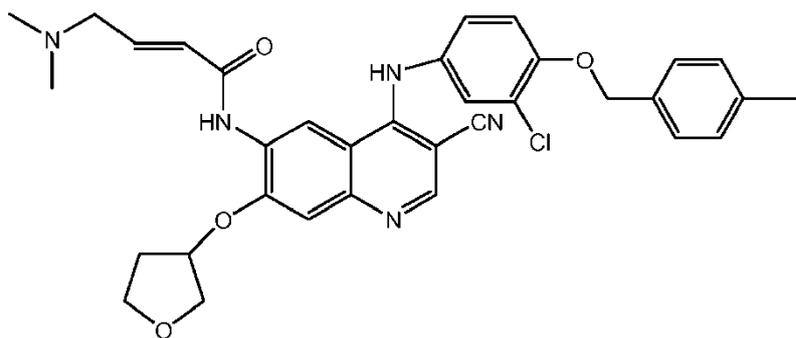
EJEMPLO 18

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



30 EJEMPLO 19

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



MS (M+1): 612

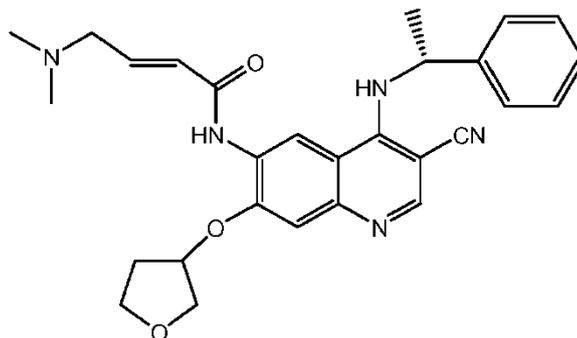
5 El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 2,148-2,194 (m, 1H); 2,325 (s, 3H); 2,396-2,448 (m, 1H); 2,743 (s, 3H); 2,754 (s, 3H); 3,801 (dd, 1H, J₁ = 8,0, J₂ = 13,6); 3,953-4,094 (m, 5H); 5,221 (s, 2H); 5,256 (a, 1H); 6,815-6,968 (m, 2H); 7,220 (s, 1H); 7,239 (s, 1H); 7,331-7,423 (m, 4H); 7,632 (d, 1H, J = 2,4); 7,739 (s, 1H); 9,059 (s, 1H); 9,190 (s, 1H); 10,049 (s, 1H); 11,259 (a, 1H); 11,335 (a, 1H).

10

EJEMPLO 20

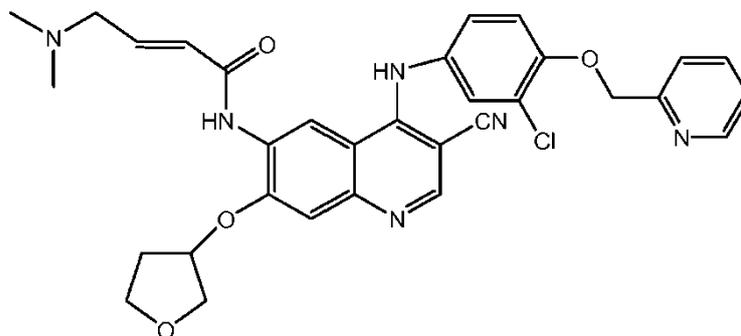
(E)-N-(3-CIANO-4-((R)-1-FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 486

15



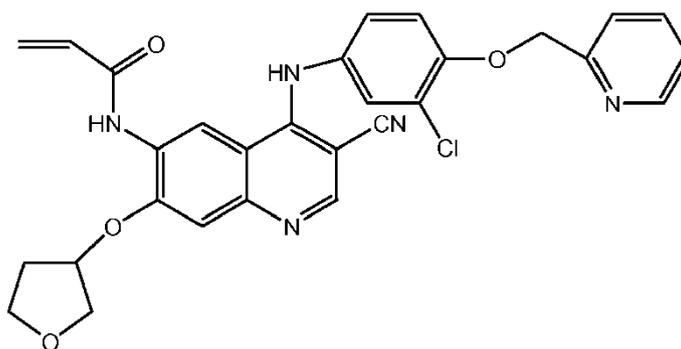
EJEMPLO 21

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



25 EJEMPLO 22

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



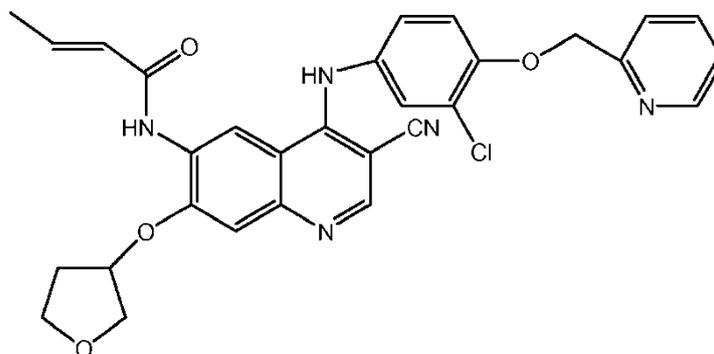
A un matraz de reacción se le añadieron 6-amino-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-3-carbonitrilo (100 mg, 0,205 mmol), piridina (0,3 ml), DMAP (20 mg) y THF (10 ml). La mezcla se enfrió a la temperatura de 0 °C. A la mezcla se le añadió cloruro de acrilóilo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

MS (M+1): 542.

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

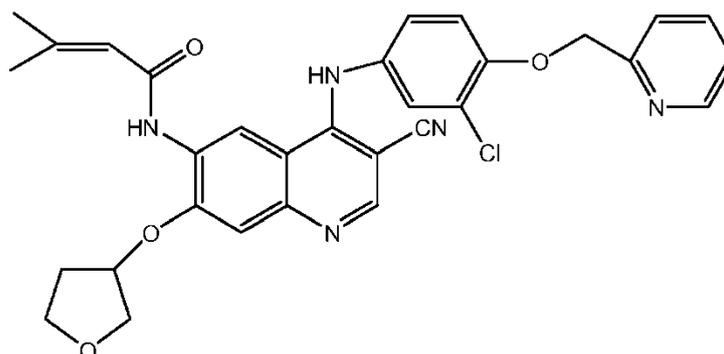
EJEMPLO 23

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



EJEMPLO 24

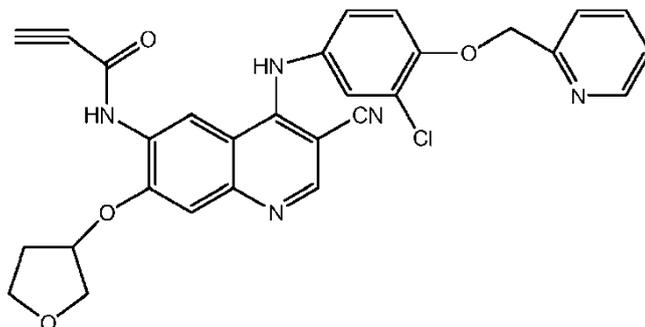
25 N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-3-METILBUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 570



EJEMPLO 25

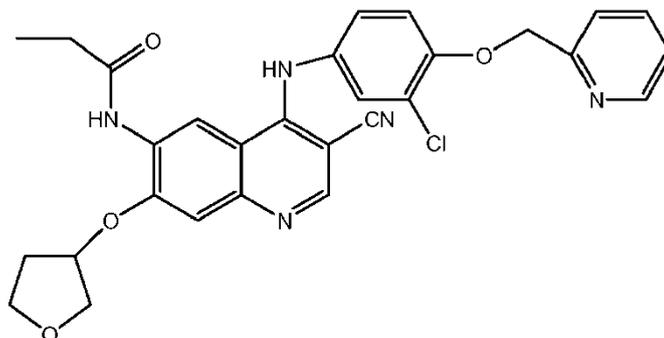
N-(4-(3-COLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)PROPIOLAMIDA MS (M+1): 540

5



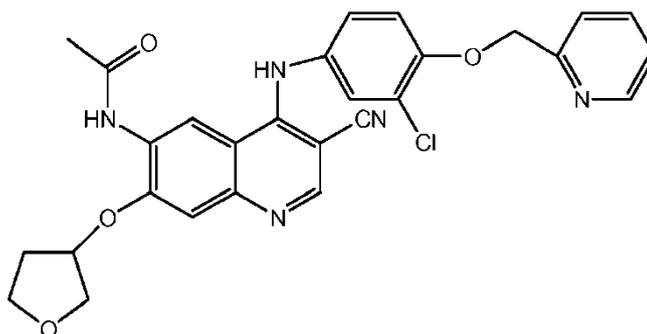
EJEMPLO 26

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



15 EJEMPLO 27

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



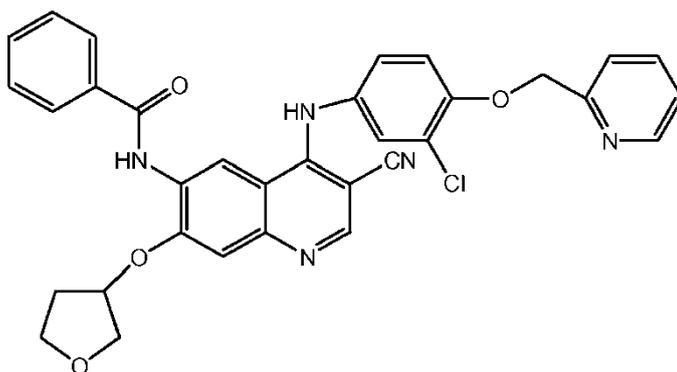
20

MS (M+1): 530

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

EJEMPLO 28

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

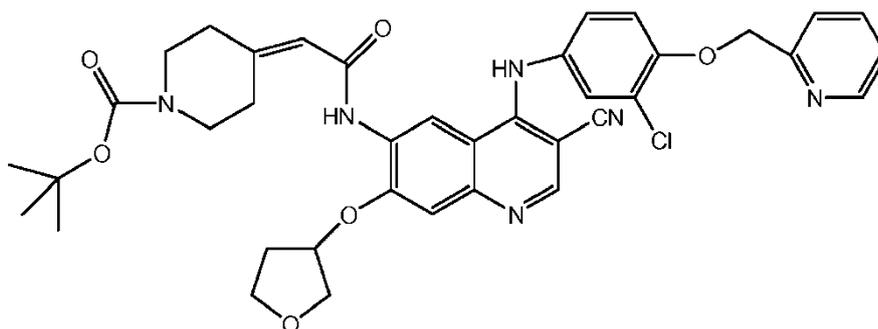


MS (M+1): 592

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

10 EJEMPLO 29

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



15

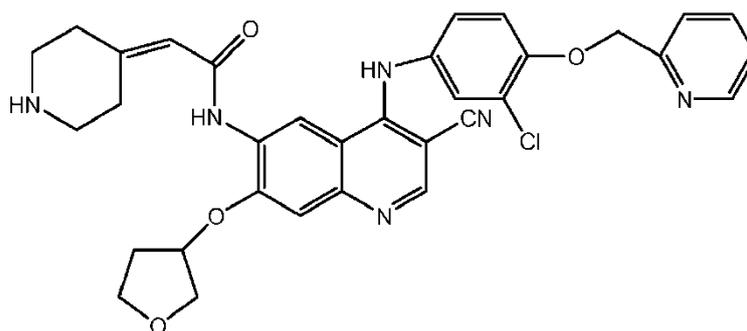
A un matraz de reacción de una sola boca (100 ml) se le añadieron ácido 2-(1-(*terc*-butiloxicarbonil)piperidin-4-ilideno)acético (1 g) y THF anhidro (20 ml). La mezcla se agitó para disolverla y se enfrió a la temperatura de $-5\text{ }^\circ\text{C}$. A la mezcla se le añadieron cloroformato de isobutilo (0,6 ml) y N-metilmorfina (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 min. Se disolvió 6-amino-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi) fenilamino)-7-(tetrahidrofurán-3-il-oxi)quinolin-3-carbonitrilo (2 g, 4,1 mmol) en piridina anhidra (20 ml). La solución resultante se añadió al matraz de reacción en un baño de hielo-agua. Después de que terminara la reacción, el disolvente se sometió a evaporación rotatoria a sequedad. Al residuo se le añadieron cloroformo y agua. La solución se sometió a separación. La capa de cloroformo se lavó una vez con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se sometió a evaporación rotatoria a sequedad para dar un producto en bruto. El producto se recrystalizó con etanol.

MS (M+1): 711.

EJEMPLO 30

30

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



El producto del Ejemplo 29 (100 mg) se disolvió en una solución al 20% de TFA/DCM (20 ml). La solución se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente. Después, el disolvente se sometió a evaporación rotatoria a sequedad. El residuo se disolvió en cloroformo. La fase orgánica se lavó una vez con carbonato sódico saturado y una vez con una solución de salmuera, sucesivamente. La sustancia resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después, el disolvente se sometió a evaporación rotatoria a sequedad para dar el compuesto diana.

MS (M+1): 611.

10

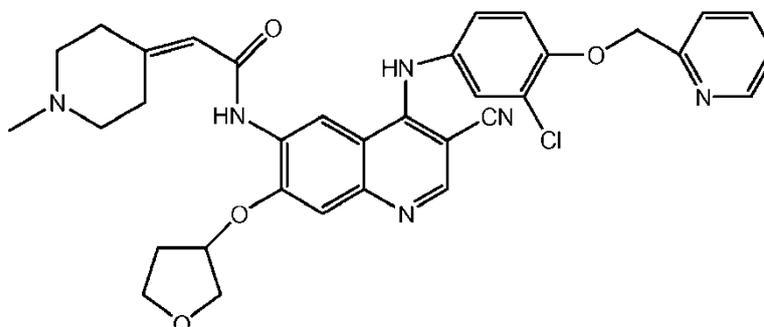
El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 2,168-2,209 (m, 1H); δ 2,408-2,451 (m, 1H); 2,576 (s a, 2H); 3,133 (s a, 2H); 3,211 (s, 2H); 3,259 (s, 2H); 3,805-3,830 (m, 1H); 3,939-4,114 (m, 5H); 5,258 (a, 1H); 5,497 (s, 2H);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

15

EJEMPLO 31

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

20



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

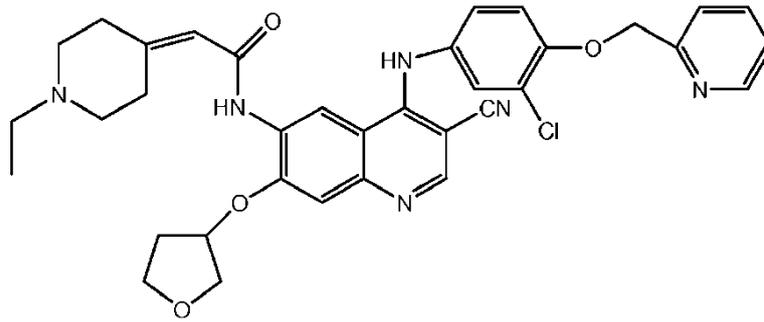
30

MS (M+1): 625.

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

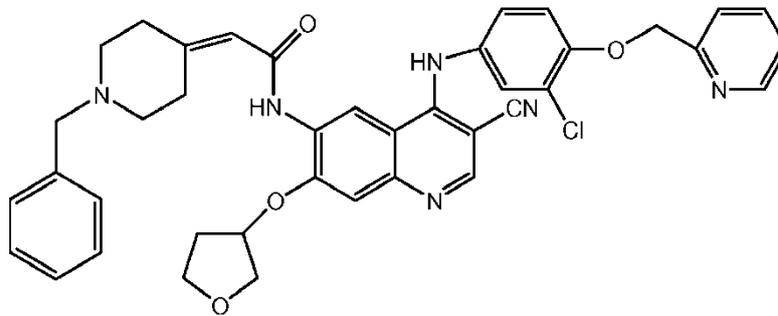
35 EJEMPLO 32

N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(1-ETILPIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 639



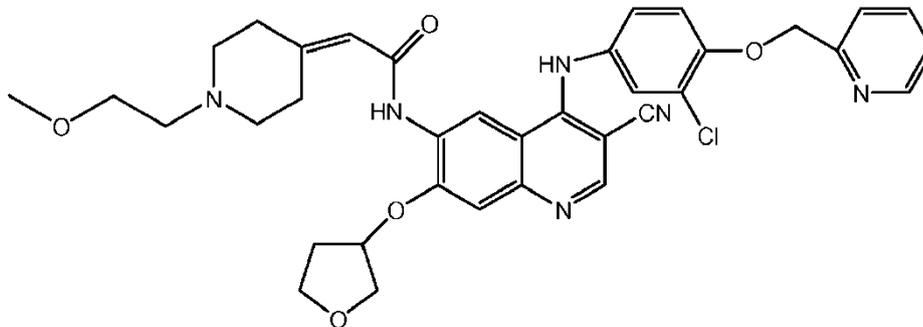
EJEMPLO 33

- 5 2-(1-BENCILPIPERIDIN-4-ILIDENO)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)ACETAMIDA MS (M+1): 701



10 EJEMPLO 34

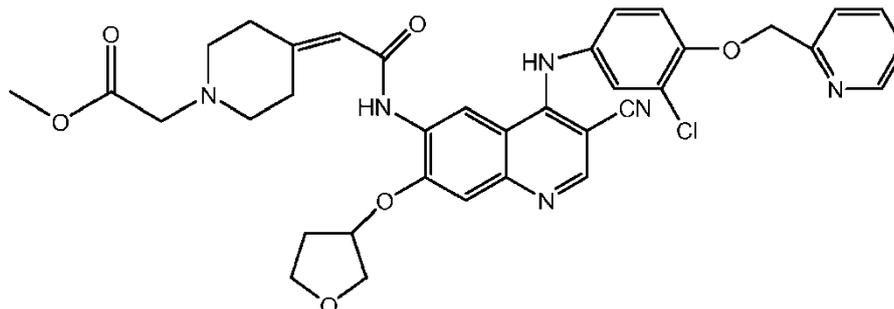
- N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(1-(2-METOXIETIL)PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 669



15

EJEMPLO 35

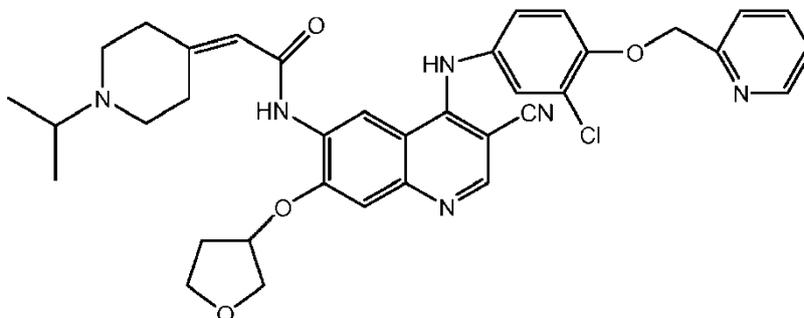
- 2-(4-(2-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL-AMINO)-2-OXOETILIDENO)PIPERIDIN-1-IL)ACETATO DE METILO MS (M+1): 683



EJEMPLO 36

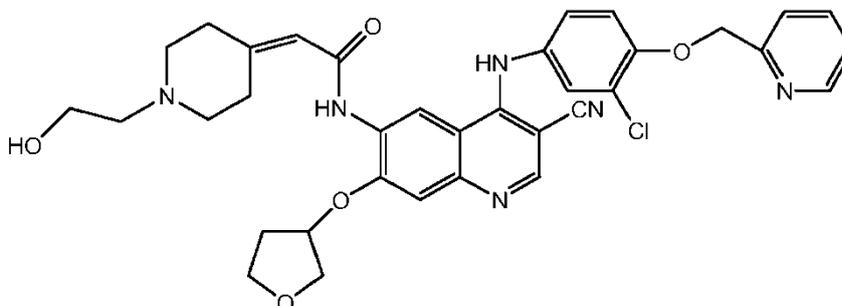
N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 653

5



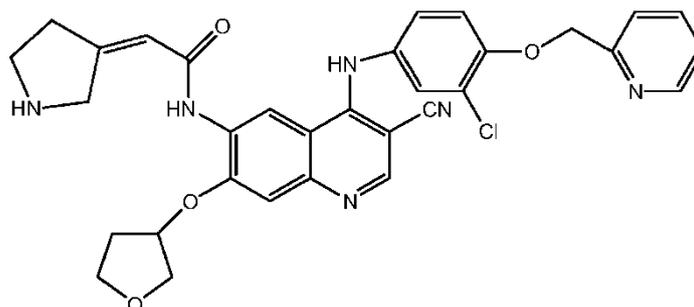
EJEMPLO 37

10 N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(1-(2-HIDROXIETIL)PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 655



15 EJEMPLO 38

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

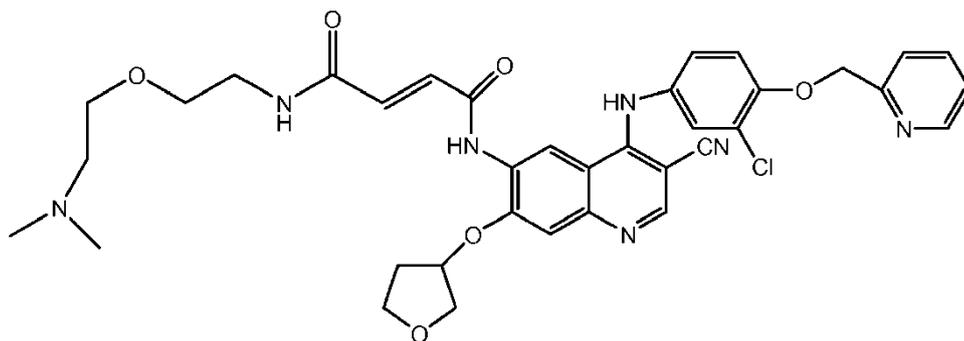


20

De acuerdo con el proceso de los Ejemplos 29 y 30, el compuesto diana se preparó reemplazando ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilideno)acético por ácido (E/Z)-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilideno)acético.

25 EJEMPLO 39

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

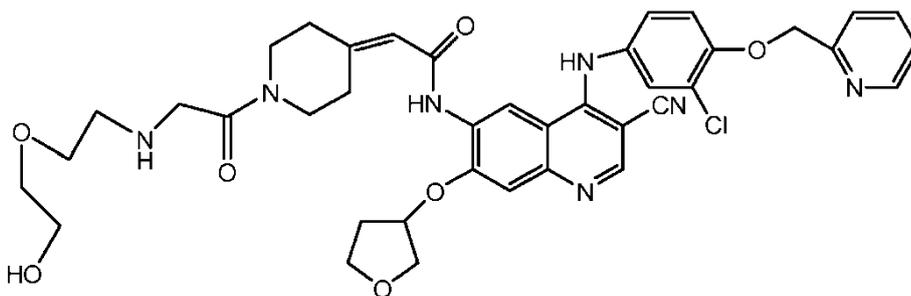


A un matraz de reacción de una sola boca (50 ml) se le añadieron 6-amino-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-3-carbonitrilo (20 mg, 0,041 mmol), ácido maleico (4 mg), piridina (0,1 ml) y THF (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente. Después de que terminara la reacción, el disolvente se sometió a evaporación rotatoria a sequedad. El residuo se purificó con cromatografía de capa fina (disolvente de desarrollo: cloroformo:metanol:ácido acético = 450:50:2). El producto puro resultante se disolvió en THF anhidro. A la solución resultante se le añadió aminoetoxietanol. La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió DCC (8 mg) en THF anhidro (5 ml). La solución resultante se añadió gota a gota al matraz de reacción con agitación continua. Después de que terminara la reacción, el disolvente se sometió a evaporación rotatoria a sequedad para dar un producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en piridina (5 ml). A la solución resultante se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (7 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente. Después de que terminara la reacción, el disolvente se sometió a evaporación rotatoria a sequedad. El producto en bruto resultante se disolvió en cloroformo. La fase orgánica se lavó una vez con carbonato sódico saturado, una vez con HCl (1 N) y una vez con solución salina saturada, sucesivamente. La sustancia resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se sometió a evaporación rotatoria a sequedad para dar un producto. El producto resultante anterior se disolvió en piridina (10 ml). A la solución se le añadió dimetilamina. La mezcla final se agitó a la temperatura ambiente. Después de que terminara la reacción, el disolvente se sometió a evaporación rotatoria a sequedad. La sustancia resultante se purificó con cromatografía de capa fina, (disolvente de desarrollo: cloroformo:metanol = 9:1) para dar el compuesto diana.

MS (M+1): 700.

EJEMPLO 40

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

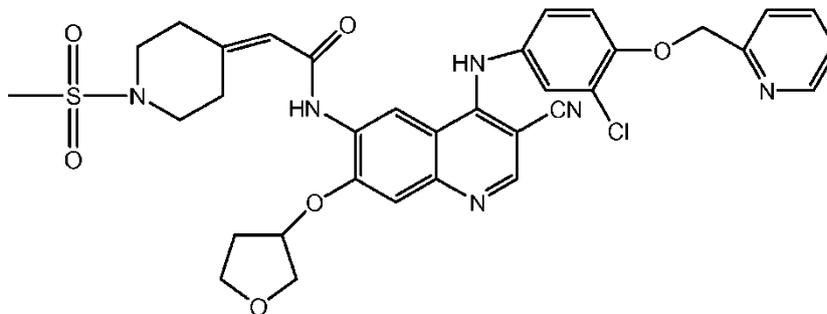


A un matraz de reacción de una sola boca (50 ml) se le añadieron N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida (20 mg, 0,041 mmol) y THF anhidro (10 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo. A la solución se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

MS (M+1): 756.

EJEMPLO 41

N-(4-(3-CILO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(1-(METILSULFONIL)PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA



5

De acuerdo con el proceso del Ejemplo 22, el compuesto se preparó reemplazando cloruro de acrilóilo por cloruro de metilsulfonilo.

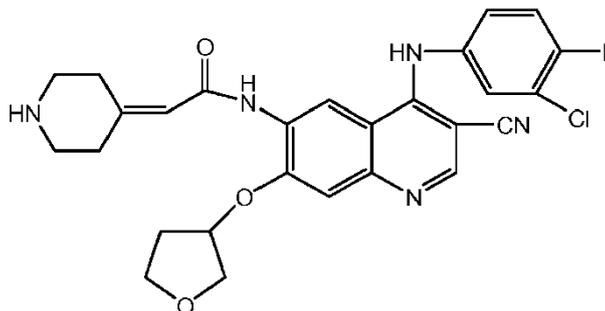
10 MS (M+1): 689.

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

EJEMPLO 42

15

N-(4-(3-CILO-4-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA



20

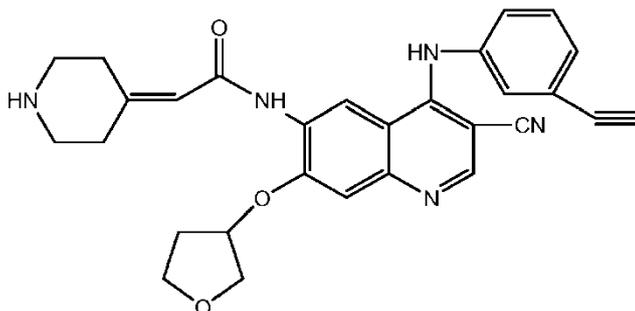
MS (M+1): 522

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 2,143-2,214 (m, 1H); δ 2,372-2,443 (m, 1H); 2,561 (s a, 2H); 3,123 (s a, 2H); 3,169-3,240 (m, 4H); 3,803 (dd, 1H, J₁ = 8,0, J₂ = 13,6); 3,927-4,099 (m, 5H); 5,258 (a, 1H); 6,357 (s, 1H); 7,507 (a, 1H); 7,567 (t, 1H, J = 9,0); 7,744-7,794 (m, 2H); 9,069 (s, 1H); 9,170 (s, 1H); 9,409 (a, 2H); 9,651 (s, 1H); 11,248 (s, 1H).

25

EJEMPLO 43

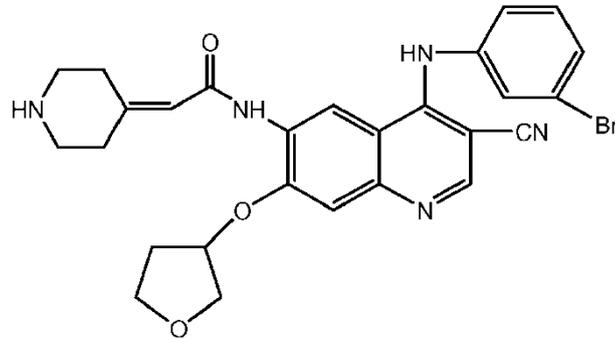
30 N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 494



EJEMPLO 44

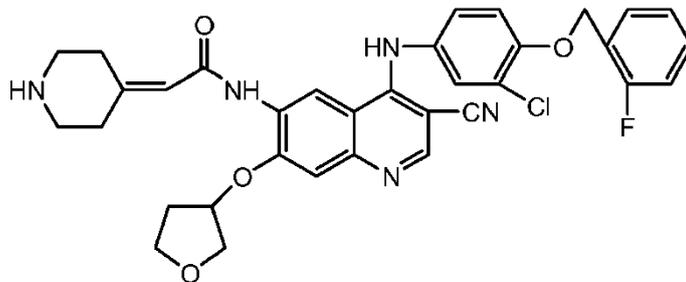
N-(4-(3-BROMOFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 548

5



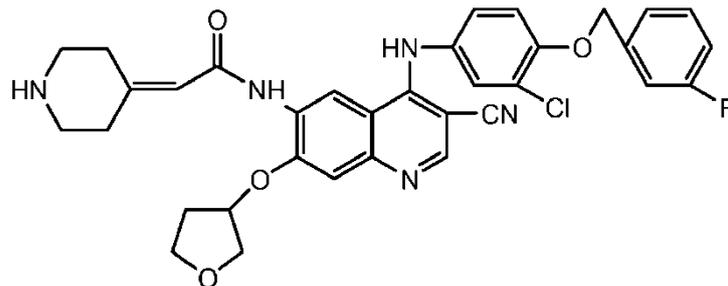
EJEMPLO 45

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



15 EJEMPLO 46

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

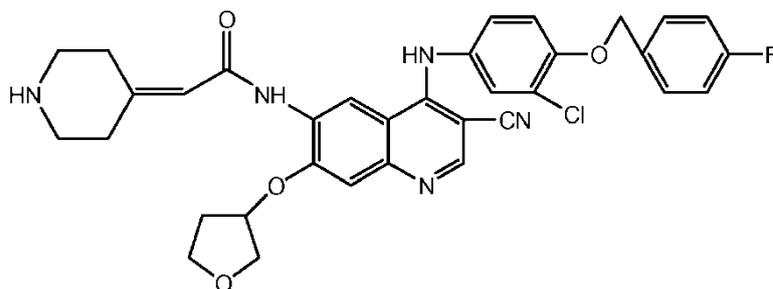


20

EJEMPLO 47

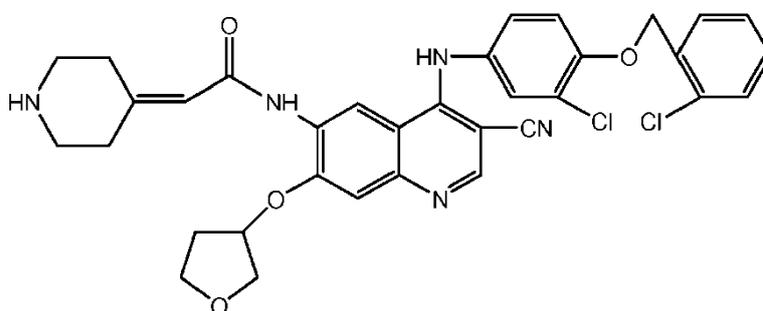
N-(4-(4-(4-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 628

25



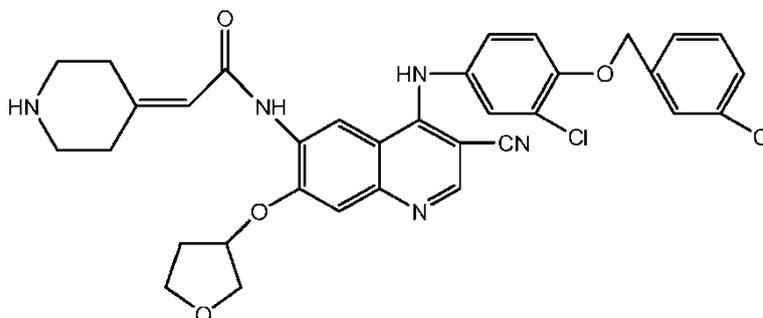
EJEMPLO 48

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



10 EJEMPLO 49

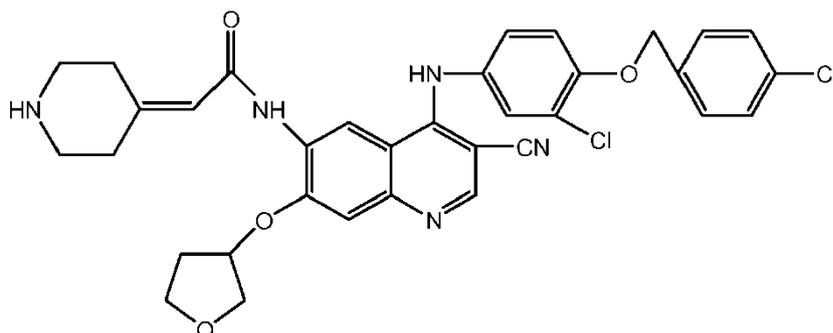
- N-(4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 644



15

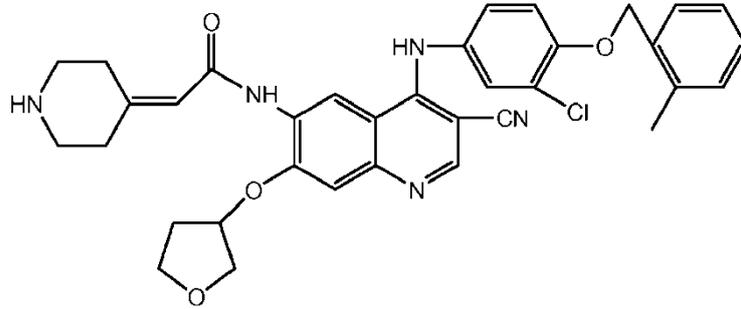
EJEMPLO 50

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



EJEMPLO 51

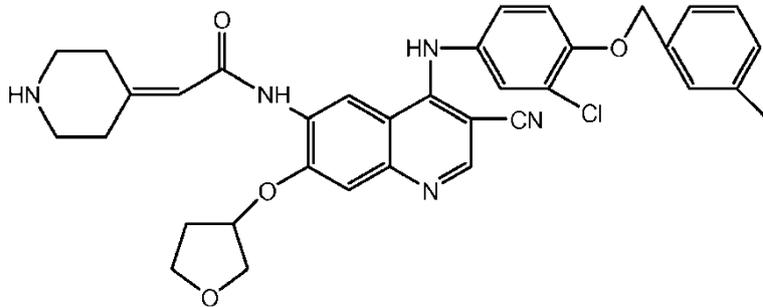
N-(4-(4-(2-METILBENCIOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 624



5

EJEMPLO 52

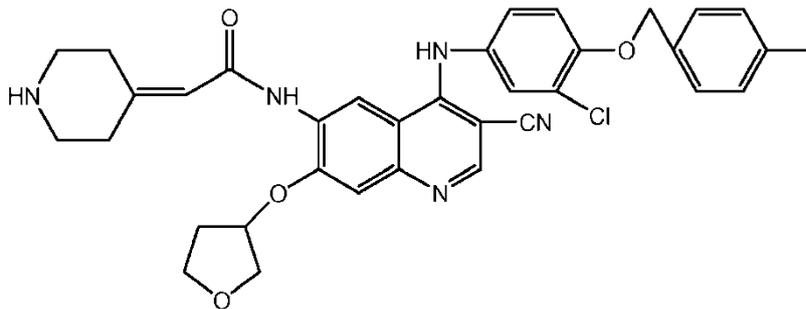
N-(4-(4-(3-METILBENCIOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 624



EJEMPLO 53

15

N-(4-(4-(4-METILBENCIOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 624

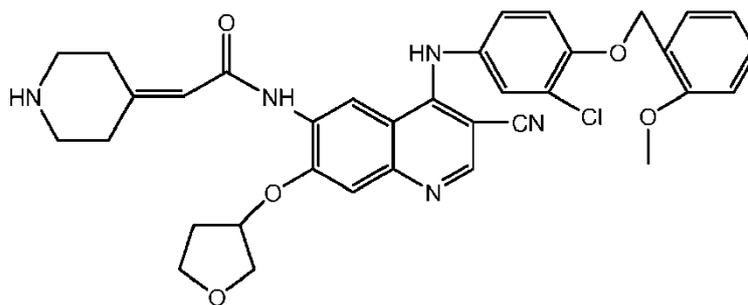


20

EJEMPLO 54

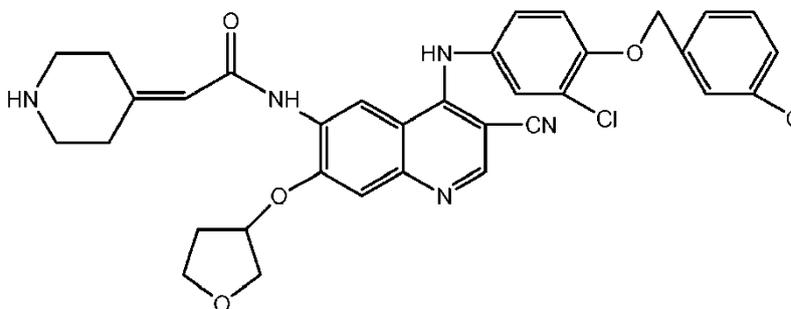
N-(4-(4-(2-METOXIBENCIOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 640

25



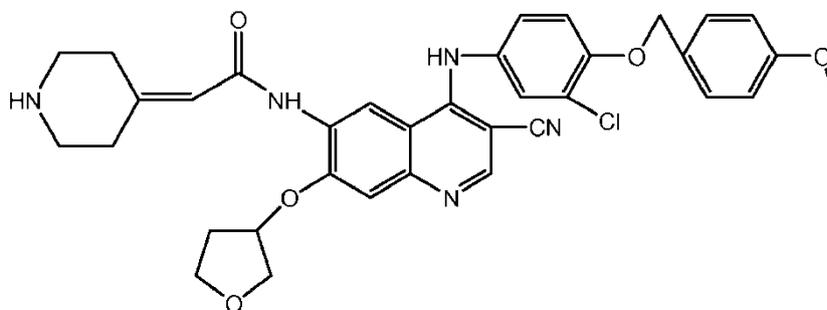
EJEMPLO 55

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



10 EJEMPLO 56

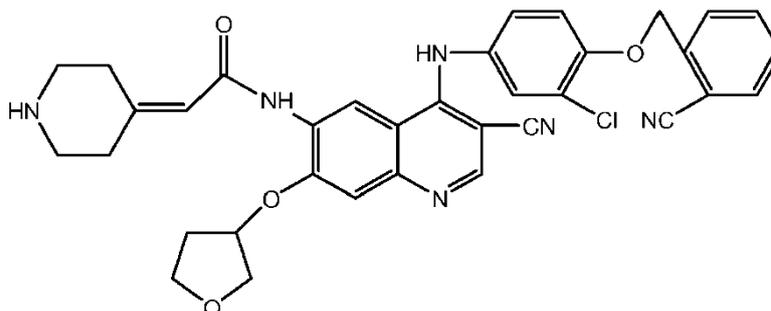
N-(4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 640



15

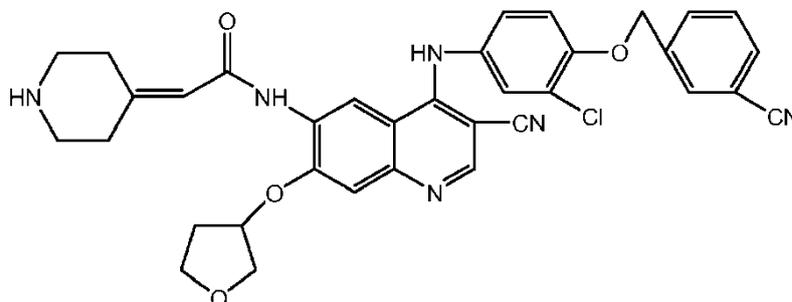
EJEMPLO 57

20 N-(4-(4-(2-CIANOENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 635



EJEMPLO 58

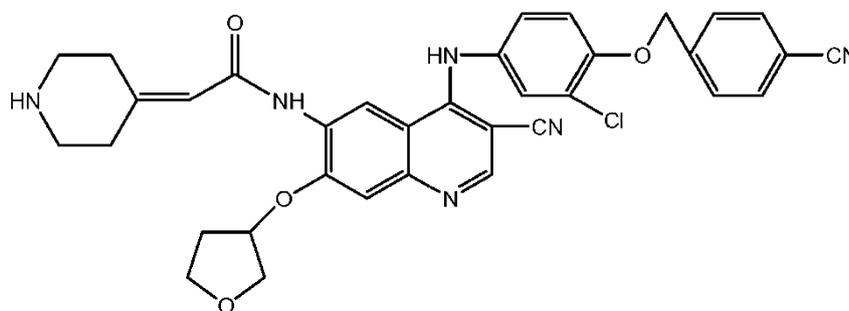
N-(4-(4-(3-CIANOBEILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 635



5

EJEMPLO 59

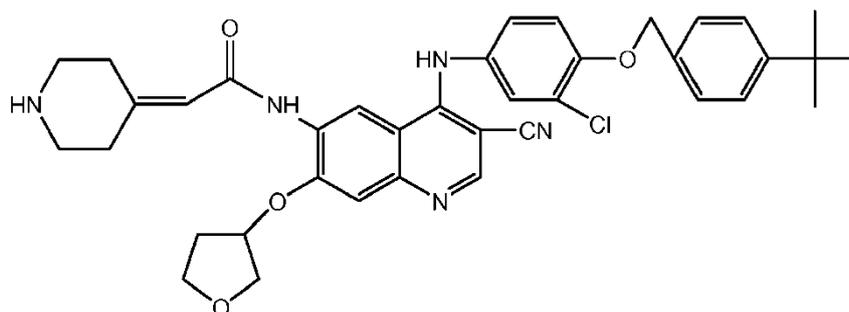
N-(4-(4-(4-CIANOBEILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 635



15

EJEMPLO 60

N-(4-(4-(4-*TERC*-BUTILBENCIOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 666

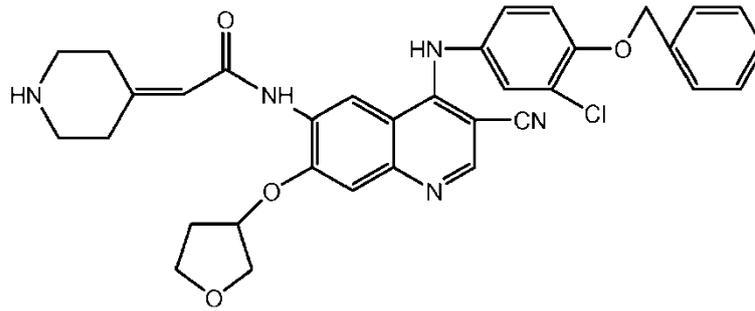


20

EJEMPLO 61

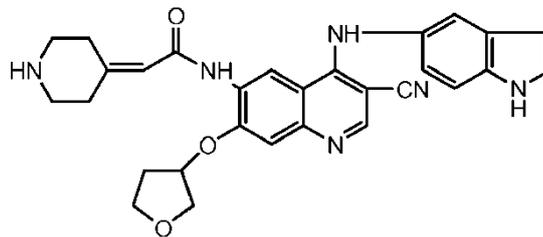
N-(4-(4-(BENCIOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 610

25



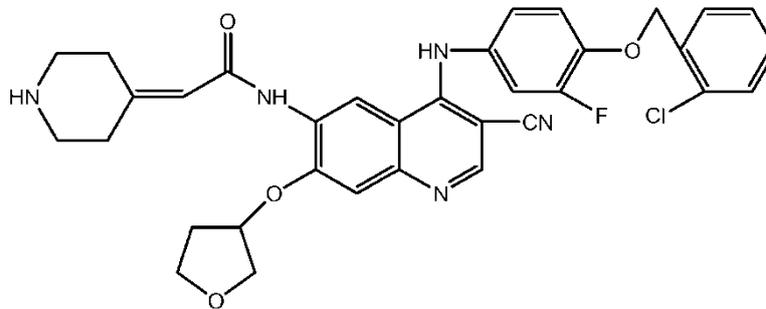
EJEMPLO 62

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



10 EJEMPLO 63

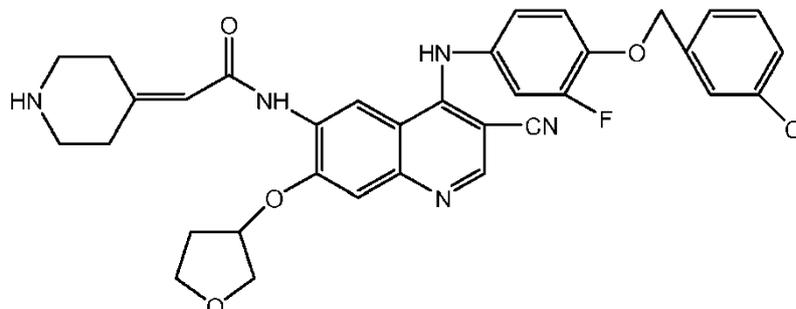
N-(4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 628



15

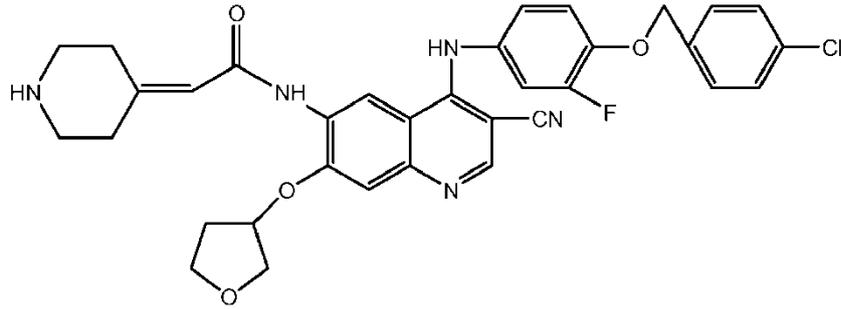
EJEMPLO 64

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



EJEMPLO 65

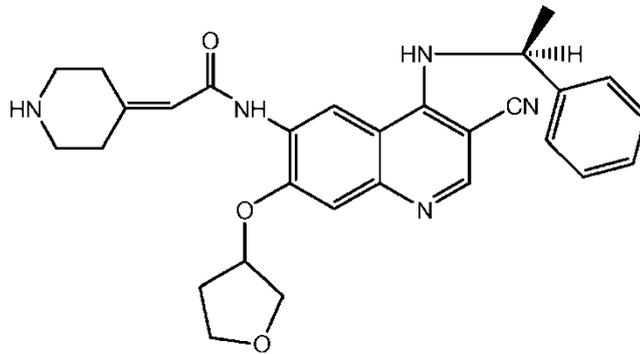
N-(4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 628



EJEMPLO 66

5

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

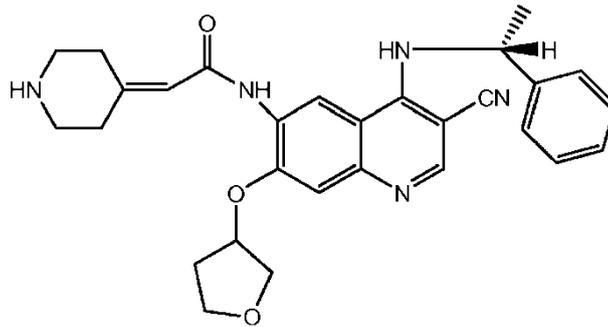


10

EJEMPLO 67

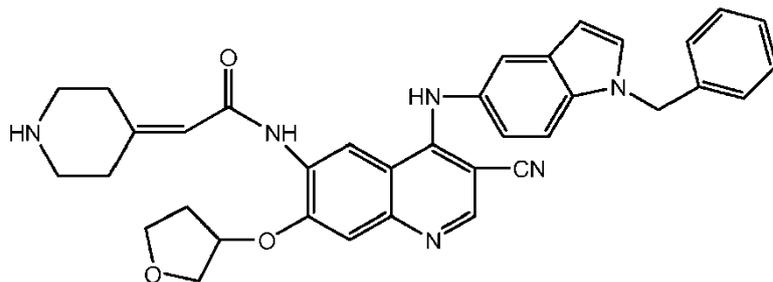
N-(3-CIANO-4-((R)-1-FENILETILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 498

15



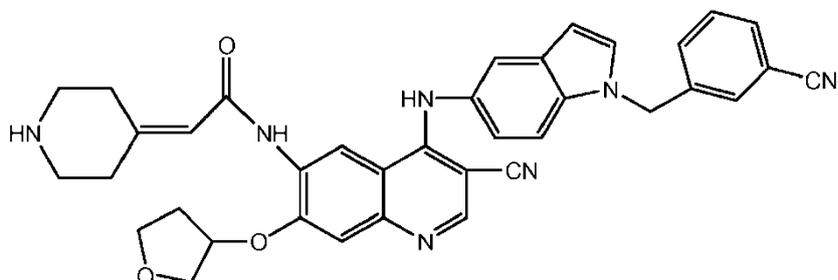
EJEMPLO 68

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



EJEMPLO 69

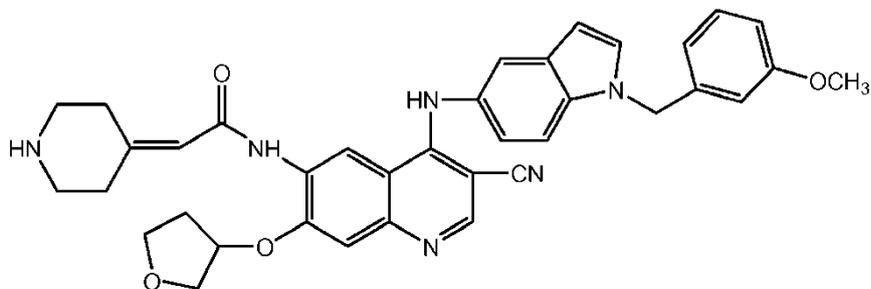
N-(4-(1-(3-CIANO BENZIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 624



EJEMPLO 70

10

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

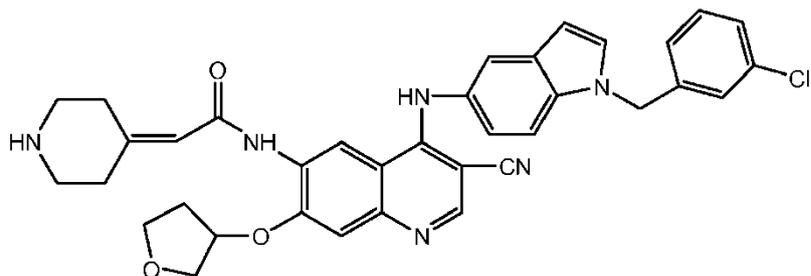


15

EJEMPLO 71

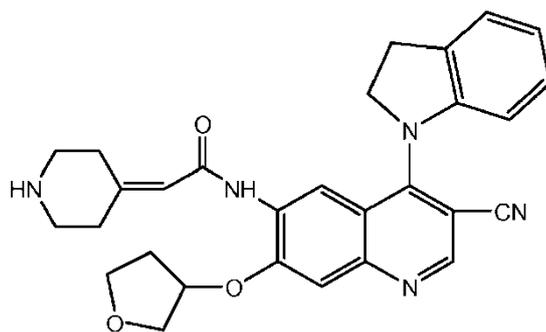
N-(4-(1-(3-CLOROBENZIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 633

20



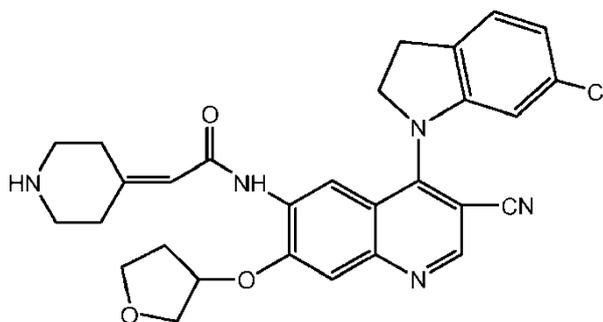
EJEMPLO 72

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



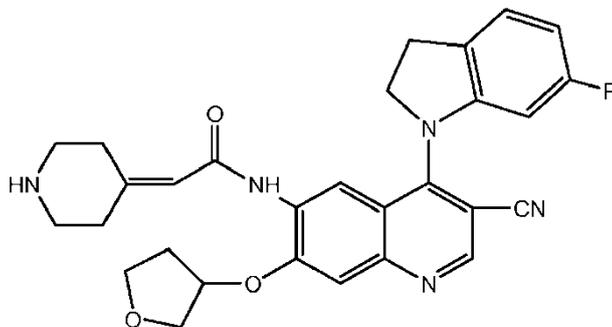
EJEMPLO 73

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



10 EJEMPLO 74

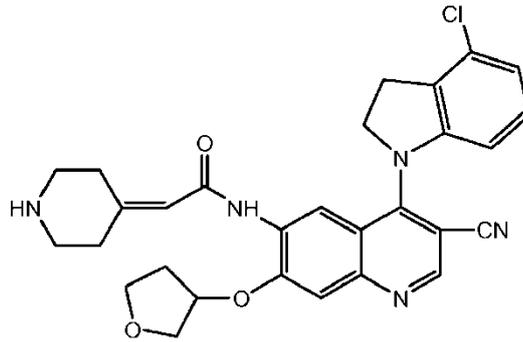
N-(3-CIANO-4-(6-FLUOROINDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 514



15

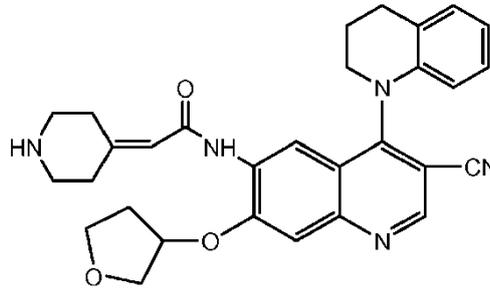
EJEMPLO 75

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



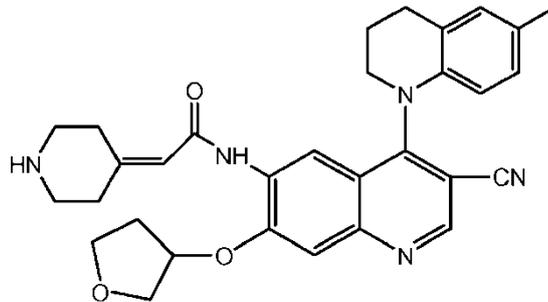
EJEMPLO 76

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



10 EJEMPLO 77

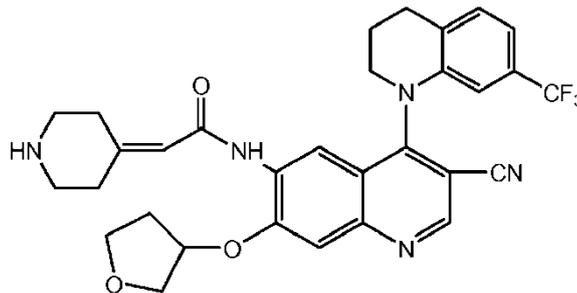
N-(3-CIANO-4-(6-METIL-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 524



15

EJEMPLO 78

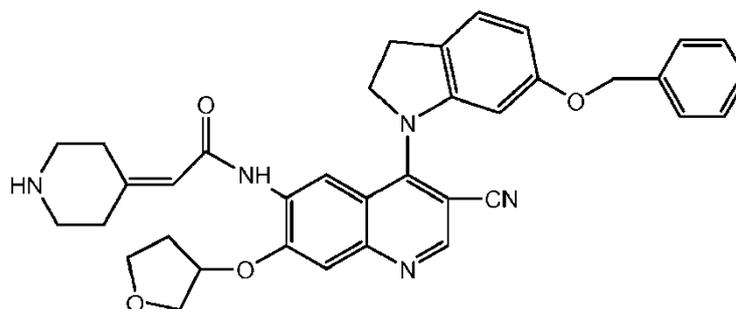
N-(3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)-4-(7-(TRIFLUOROMETIL)-3,4-DIHIROQUINOLIN-1(2H)-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 578



EJEMPLO 79

25

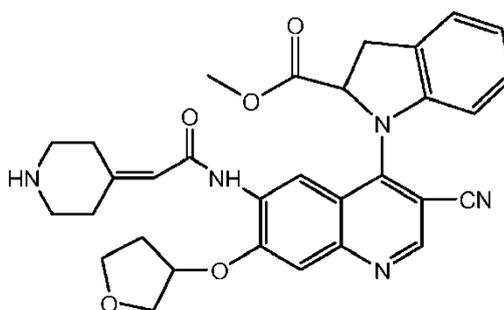
N-(4-(6-(BENCILOXI)INDOLIN-1-IL)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 602



5
EJEMPLO 80

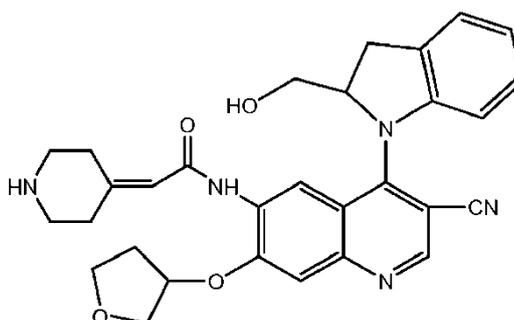
1-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL)-INDOLIN-2-CARBOXILATO DE METILO MS (M+1): 554

10



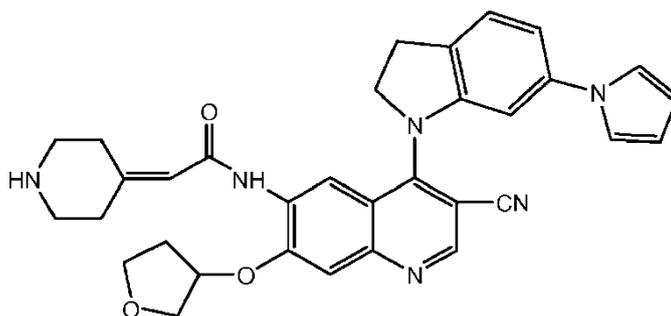
EJEMPLO 81

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



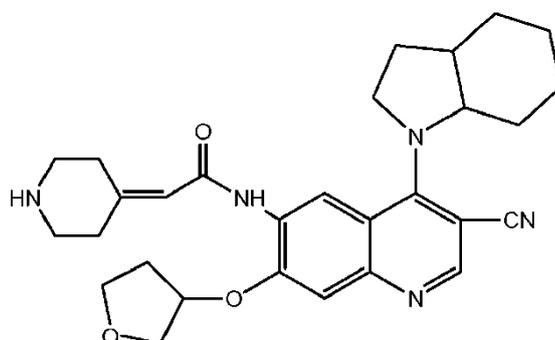
20 EJEMPLO 82

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



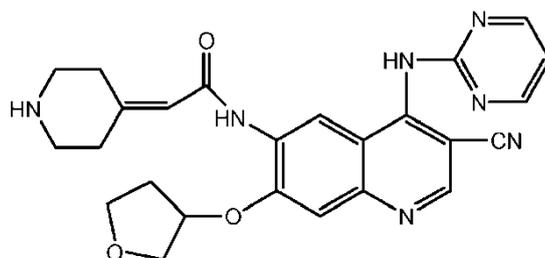
EJEMPLO 83

5 N-(3-CIANO-4-(OCTAHIDROINDOL-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 502



10 EJEMPLO 84

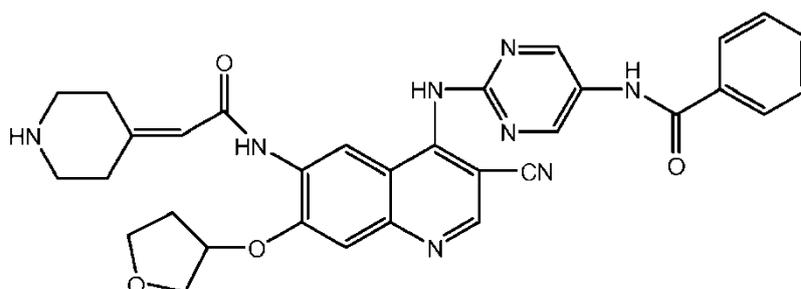
N-(3-CIANO-4-(PIRIMIDIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 472



15

EJEMPLO 85

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

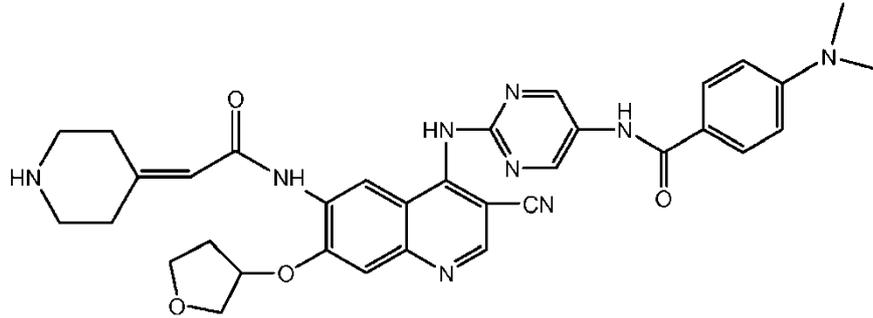


EJEMPLO 86

25

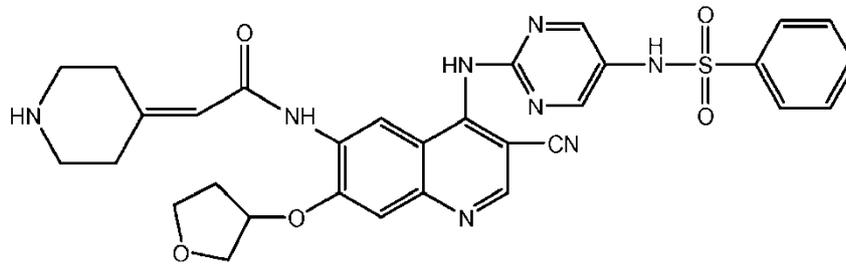
N-(2-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-5-IL) BENZAMIDA MS (M+1): 591

AMINO)PIRIMIDIN-5-IL)-4-(DIMETILAMINO)BENZAMIDA MS (M+1): 634



5 EJEMPLO 87

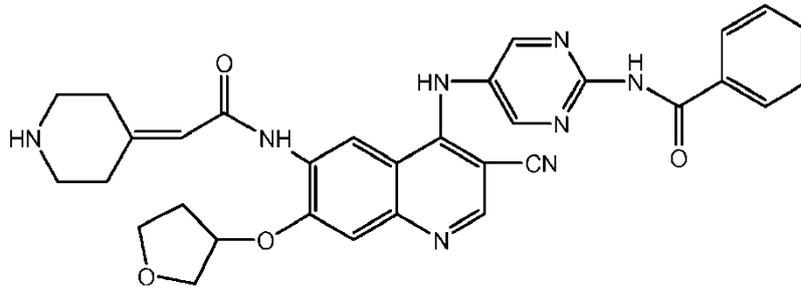
N-(3-CIANO-4-(5-(FENILSULFONAMIDO)PIRIMIDIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 627



10

EJEMPLO 88

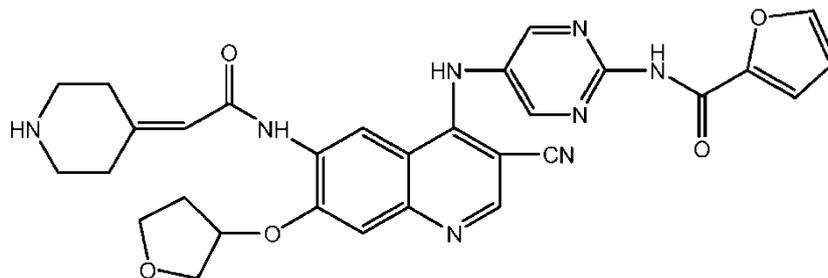
N-(5-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL) BENZAMIDA MS (M+1): 591



EJEMPLO 89

20

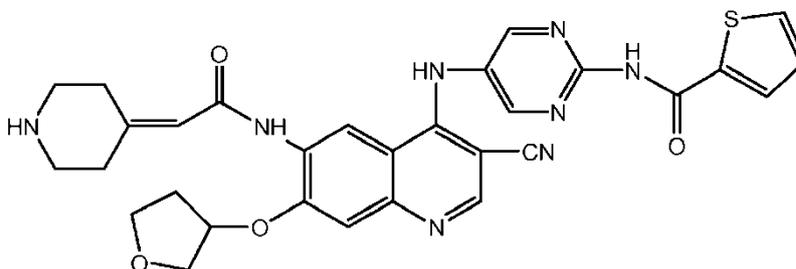
N-(5-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL) FURAN-2-CARBOXAMIDA MS (M+1): 581



25

EJEMPLO 90

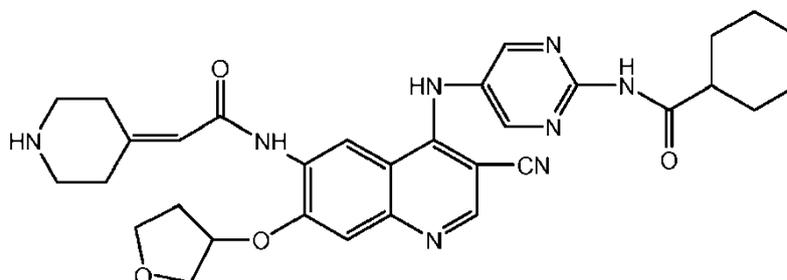
N-(5-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL) TIOFEN-2-CARBOXAMIDA MS (M+1): 597



5
EJEMPLO 91

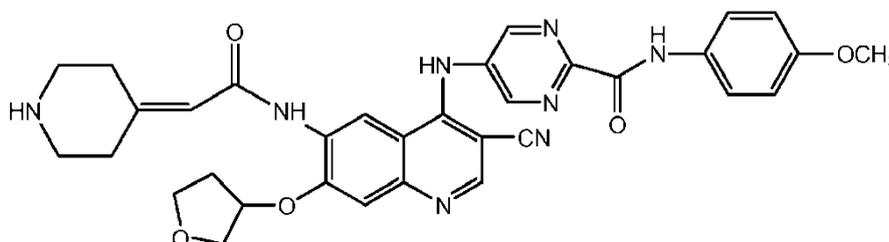
N-(5-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL) CICLOHEXILCARBOXAMIDA MS (M+1): 597

10



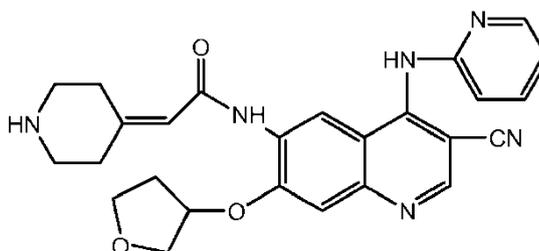
EJEMPLO 92

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



20 EJEMPLO 93

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

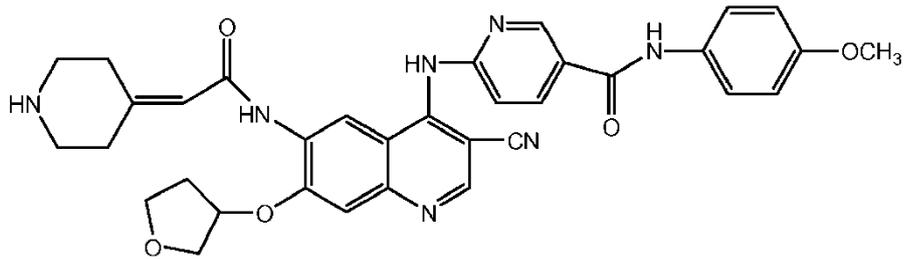


25

EJEMPLO 94

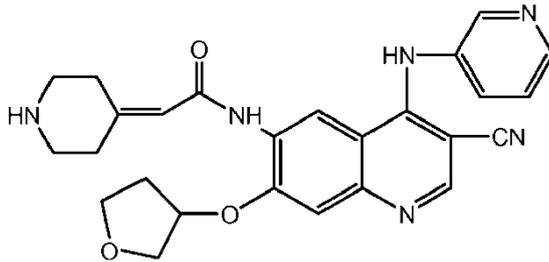
6-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)-N-(4-METOXIFENIL)NICOTINAMIDA MS (M+1): 620

30



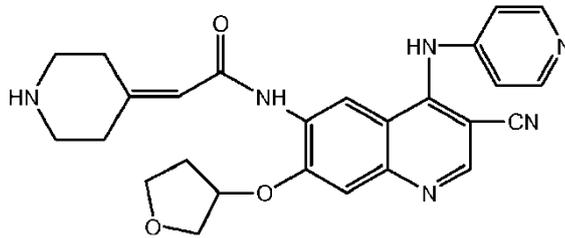
EJEMPLO 95

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



10 EJEMPLO 96

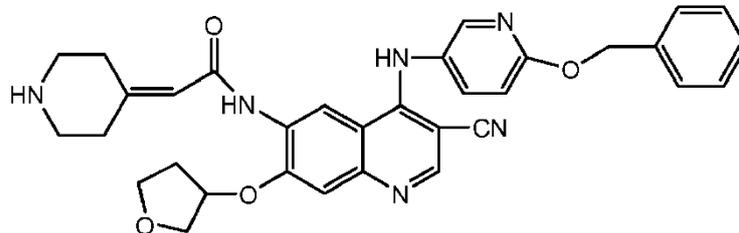
- N-(3-CIANO-4-(PIRIDIN-4-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 471



15

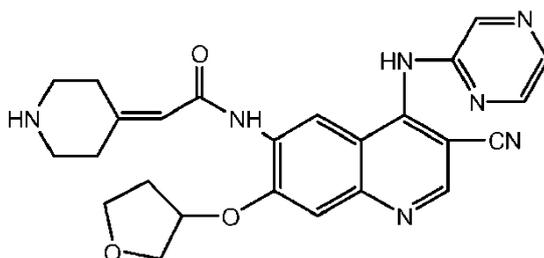
EJEMPLO 97

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



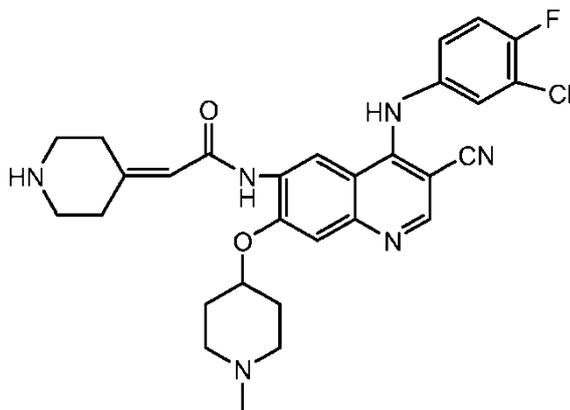
EJEMPLO 98

- 25 N-(3-CIANO-4-(PIRAZIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 472



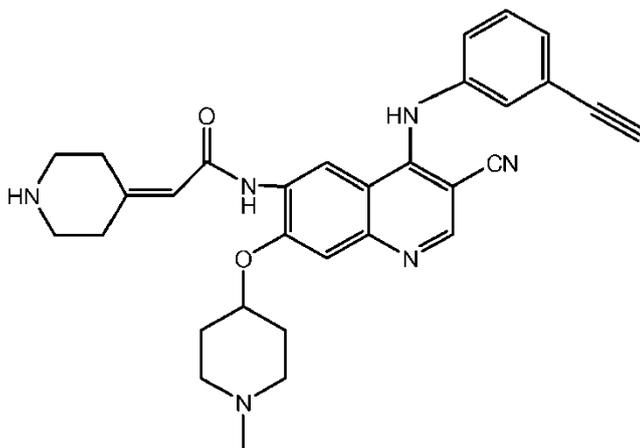
EJEMPLO 99

- 5 N-(4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 549



10 EJEMPLO 100

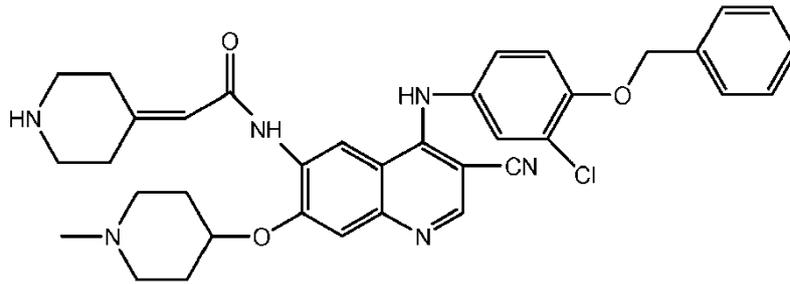
- N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 521



15

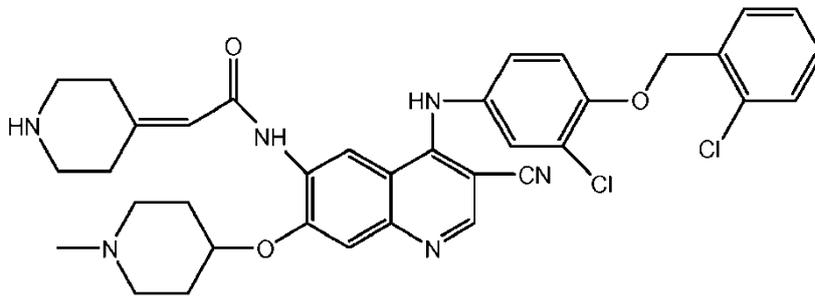
EJEMPLO 101

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



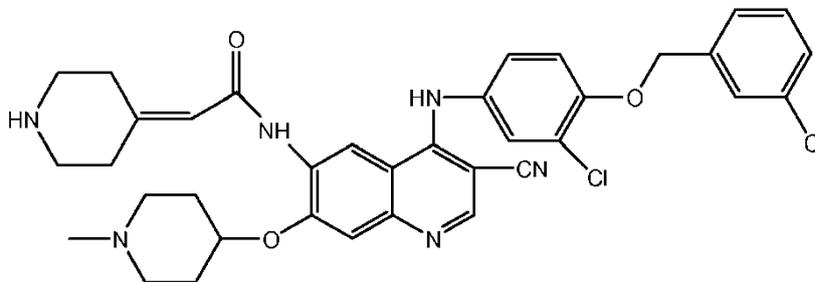
EJEMPLO 102

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



10 EJEMPLO 103

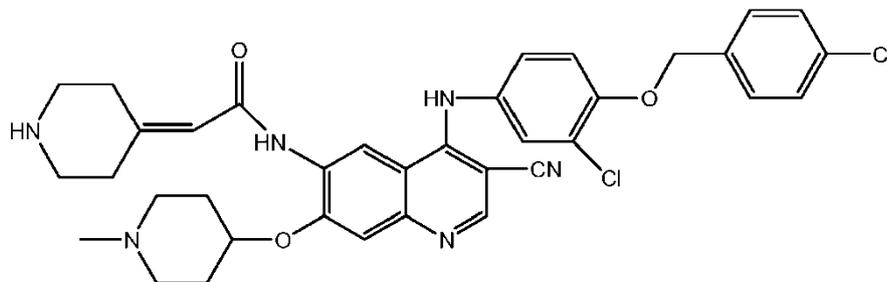
N-(4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 671



15

EJEMPLO 104

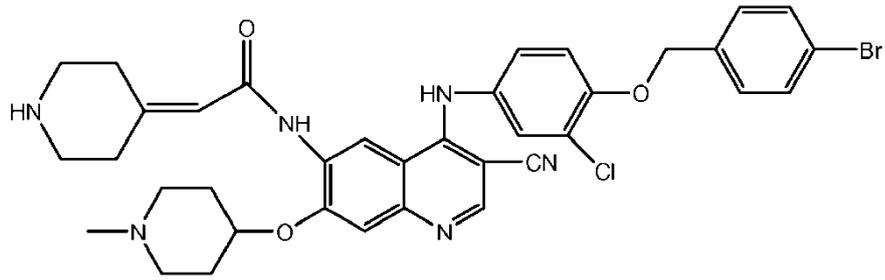
20 N-(4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 671



EJEMPLO 105

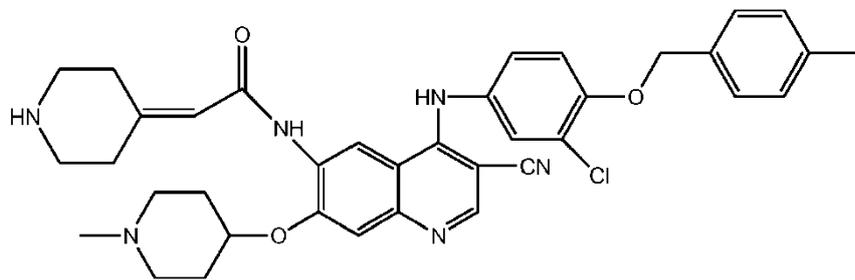
25

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



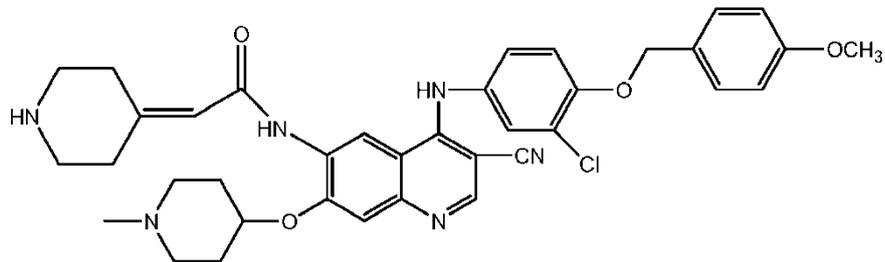
EJEMPLO 106

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



10 EJEMPLO 107

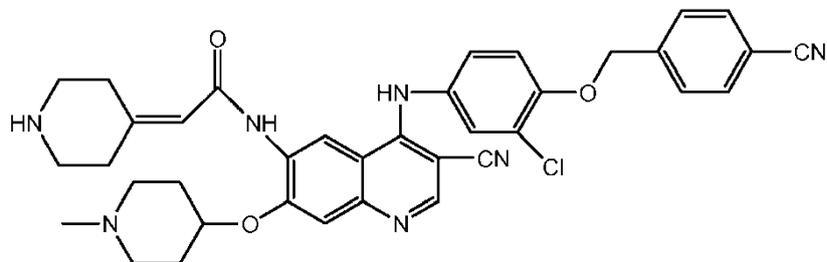
N-(4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 667



15

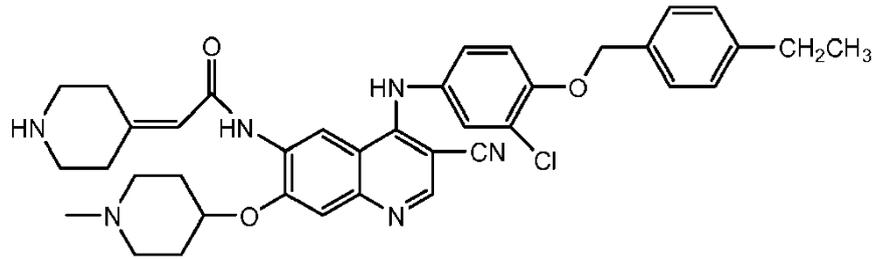
EJEMPLO 108

20 N-(4-(4-(4-CIANOBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 662



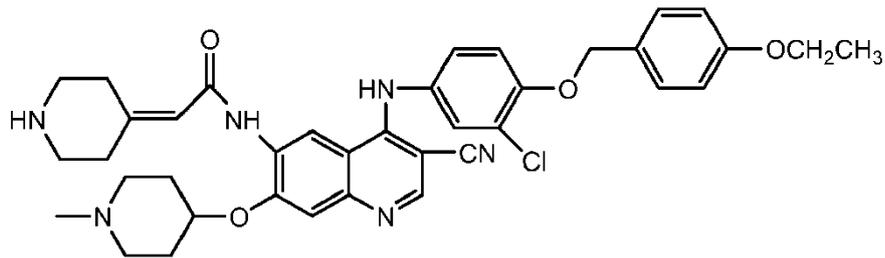
EJEMPLO 109

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



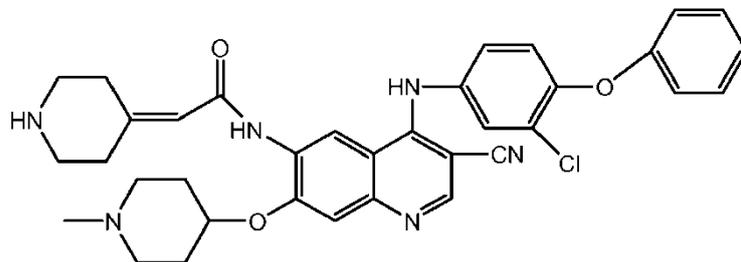
EJEMPLO 110

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



10 EJEMPLO 111

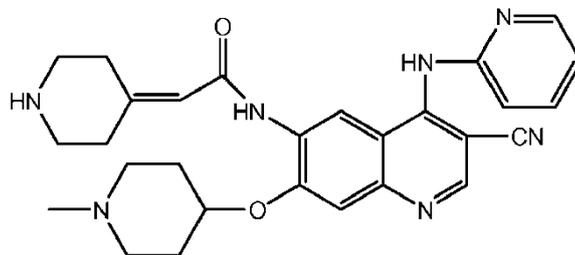
N-(4-(3-CLORO-4-FENOXIFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 623



15

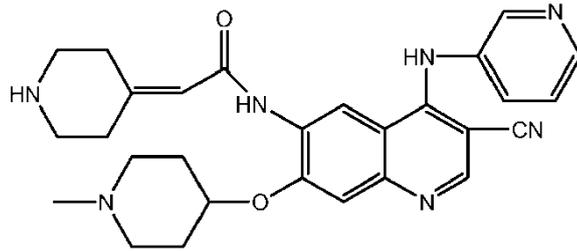
EJEMPLO 112

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



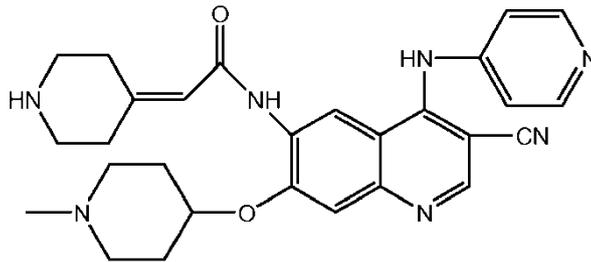
EJEMPLO 113

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



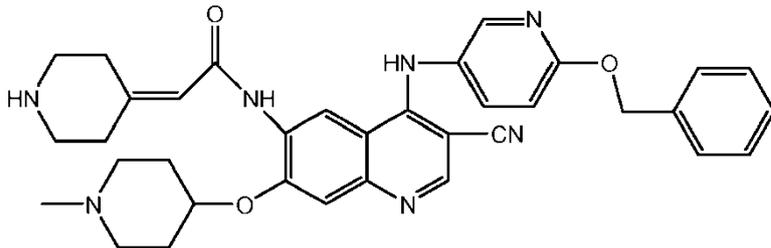
EJEMPLO 114

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



10 EJEMPLO 115

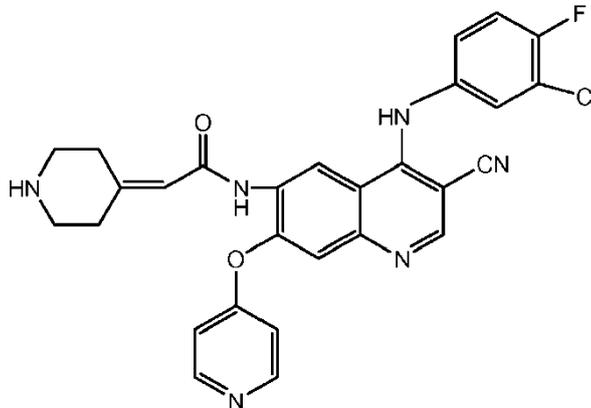
N-(4-(6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 604



15

EJEMPLO 116

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

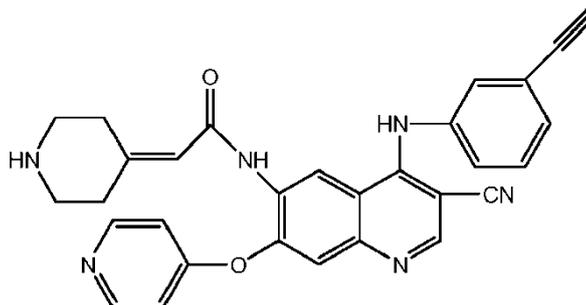


EJEMPLO 117

25

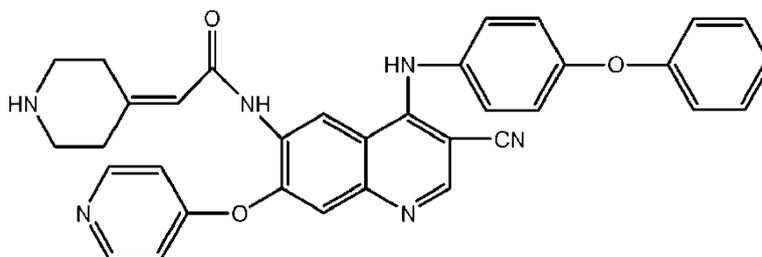
N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-

ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 501



5 EJEMPLO 118

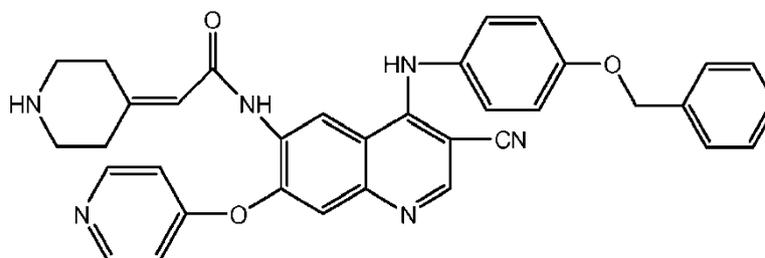
N-(3-CIANO-4-(4-FENOXIFENILAMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 569



10

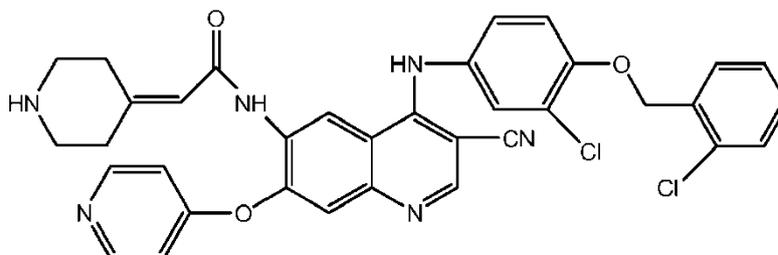
EJEMPLO 119

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



20 EJEMPLO 120

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

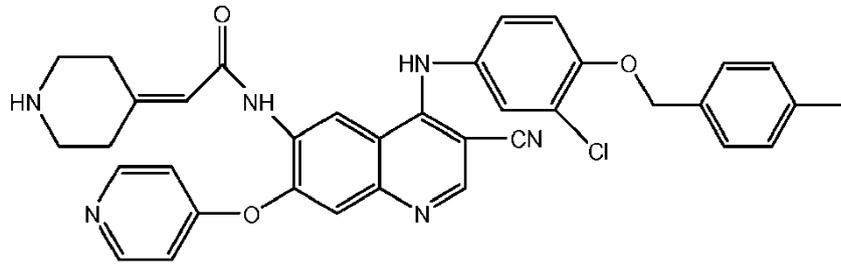


25

EJEMPLO 121

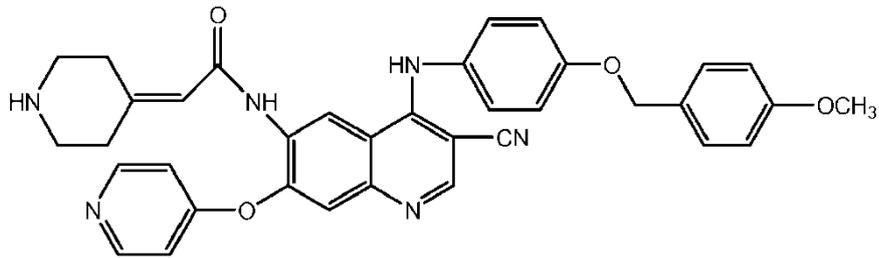
N-(4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 631

30



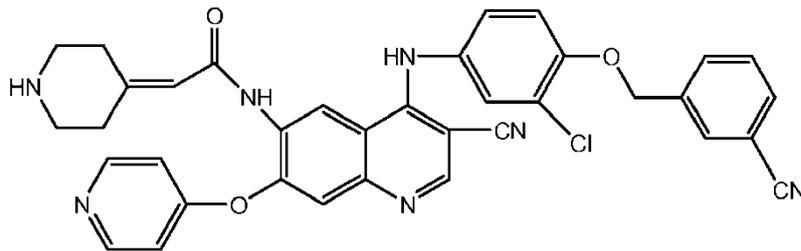
EJEMPLO 122

5 N-(4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 613



10 EJEMPLO 123:

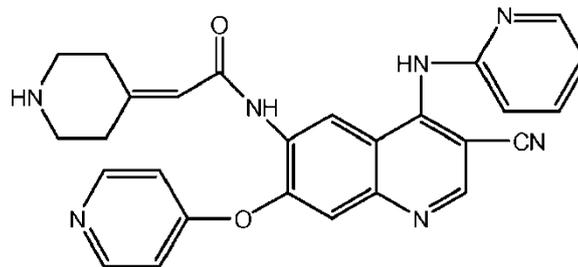
N-(4-(4-(3-CIANOENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 642



15

EJEMPLO 124

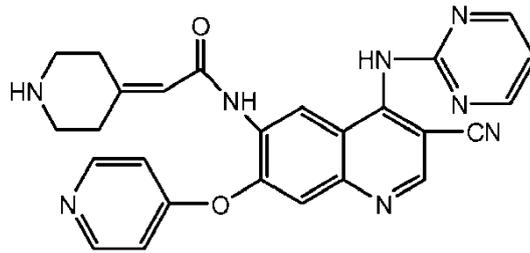
20 N-(3-CIANO-4-(PIRIDIN-2-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 478



EJEMPLO 125

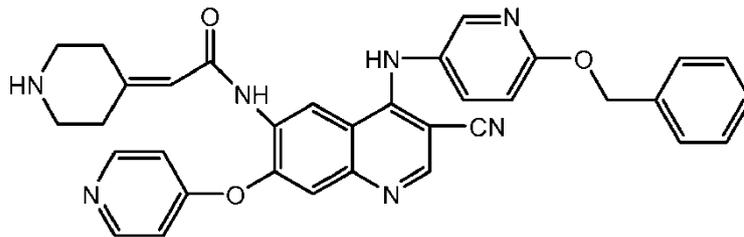
25

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



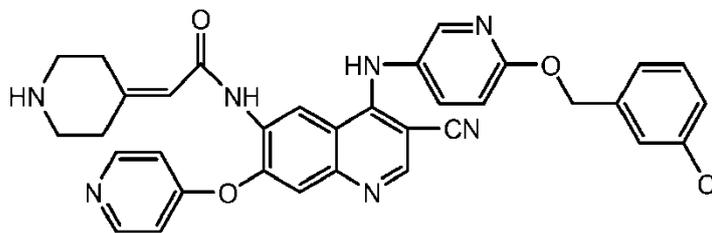
EJEMPLO 126

5 N-(4-(6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-3-CIANO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 584



10 EJEMPLO 127

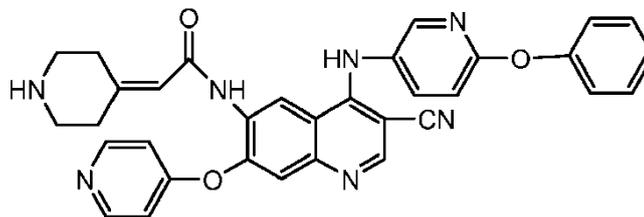
N-(4-(6-(3-CLOROBENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-3-CIANO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 618



15

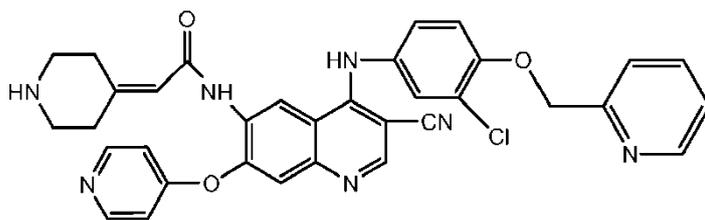
EJEMPLO 128

20 N-(3-CIANO-4-(6-(FENOXIPIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 570



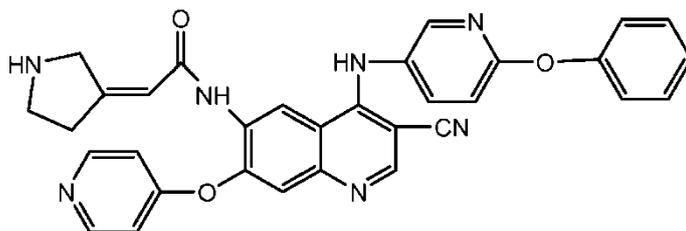
EJEMPLO 129

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



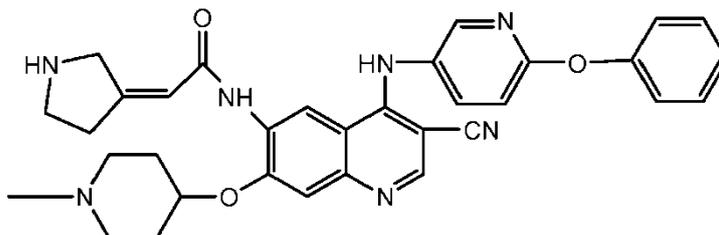
EJEMPLO 130

5 (E/Z)-N-(3-CIANO-4-(6-(FENOXIPIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIRROLIDIN-3-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 556



10 EJEMPLO 131

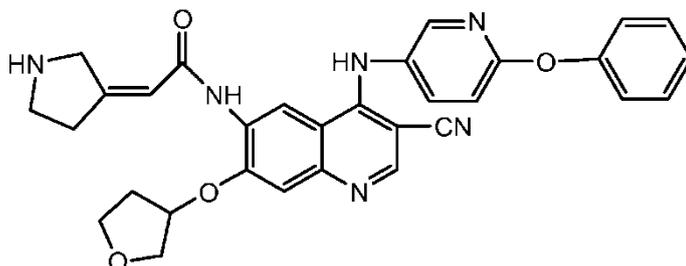
(E/Z)-N-(3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-4-(6-(FENOXIPIRIDIN-3-IL-AMINO)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIRROLIDIN-3-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 576



15

EJEMPLO 132

20 (E/Z)-N-(3-CIANO-4-(6-(FENOXIPIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIRROLIDIN-3-ILIDENO)ACETAMIDA MS (M+1): 549



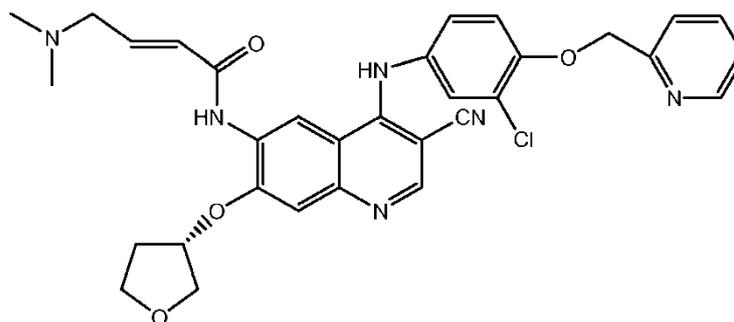
Los compuestos de los Ejemplos 138-206 se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 2.

25

EJEMPLO 138

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

30

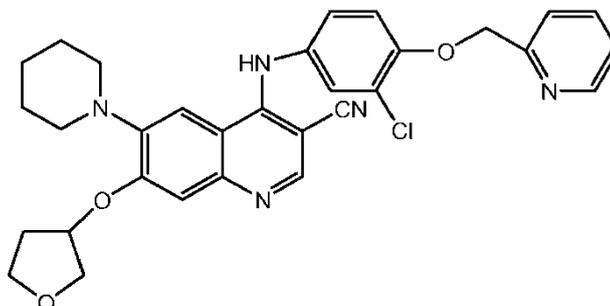


MS (M+1): 599

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

EJEMPLO 139

- 10 4-(3-CORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-6-(PIPERIDIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



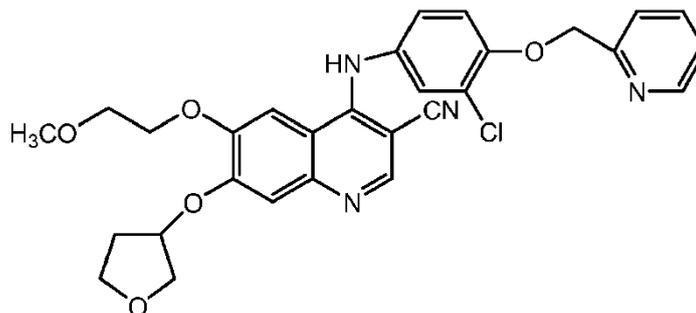
- 15 A un matraz de reacción de una sola boca (50 ml) se le añadieron 6-amino-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-3-carbonitrilo (20 mg, 0,041 mmol), polvo de carbonato potásico anhidro (10 mg) y cloroformo (5 ml). Al matraz se le añadió 1,5-dibromopentano (10 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente. Después de que terminara la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria a sequedad. El residuo se purificó con cromatografía de capa fina (disolvente de desarrollo: cloroformo:metanol = 9:1) para dar un producto puro.
- 20 producto puro.

MS (M+1): 556.

- Los compuestos de los Ejemplos 135-137 se prepararon de acuerdo con el proceso descrito en la patente china n.º
- 25 ZL 03815201.0.

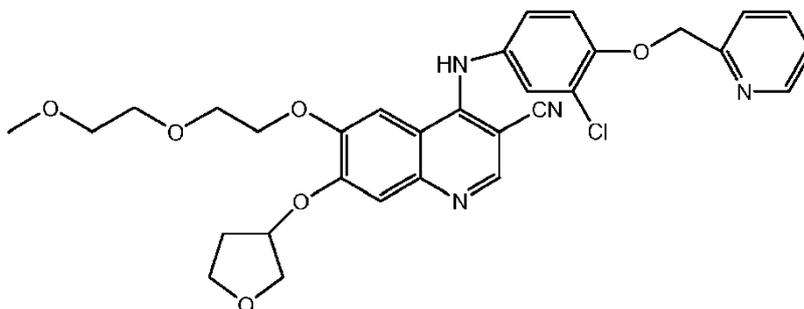
EJEMPLO 135

- 4-(3-CORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-6-(2-METOXIETOXI)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO MS (M+1): 547
- 30



EJEMPLO 136

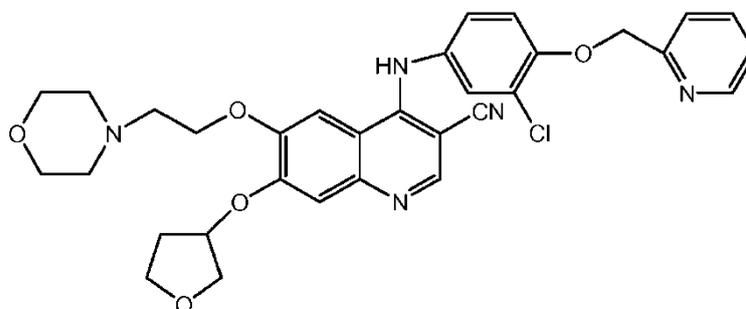
4-(3-CORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-6-(2-(2-METOXIETOXI)ETOXI)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO MS (M+1): 591



5

EJEMPLO 137

4-(3-CORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-6-(2-MORFOLINOETOXI)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO MS (M+1): 602



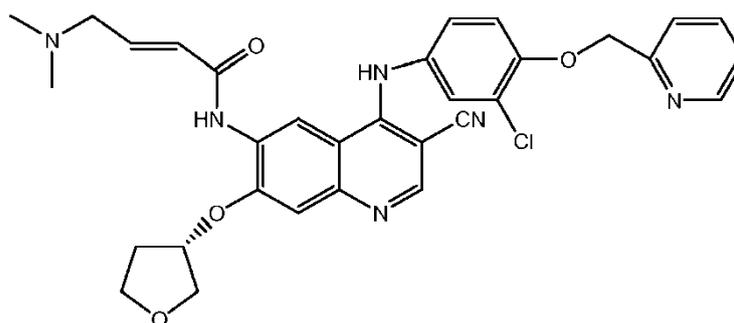
Los compuestos de los Ejemplos 138-206 se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 2.

15

EJEMPLO 138

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

20

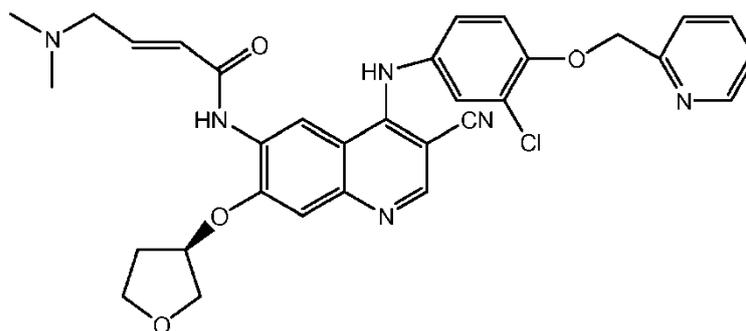


MS (M+1): 599

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

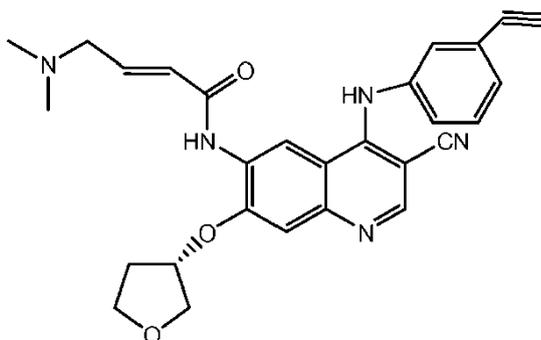
EJEMPLO 139

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



EJEMPLO 140

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



10 MS (M+1): 482

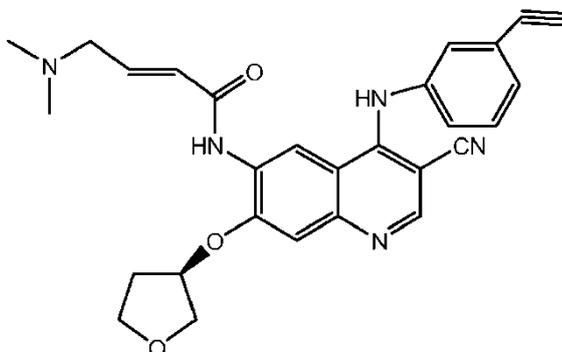
El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 2,144-2,232 (m, 1H); 2,375-2,469 (m, 1H); 2,741 (s, 3H); 2,756 (s, 3H); 3,765-3,837 (dd, 1H, J₁ = 10,8; J₂ = 16,0); 3,930-4,109 (m, 5H); 4,327 (s, 1H); 5,246 (a, 1H); 6,839-6,997 (m, 2H); 7,508-7,511 (m, 3H); 7,576 (s, 1H); 7,848 (s, 1H); 9,080 (s, 1H); 9,226 (s, 1H); 10,081 (s, 1H); 11,356 (a, 1H); 11,505 (a, 1H).

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

EJEMPLO 141

20

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

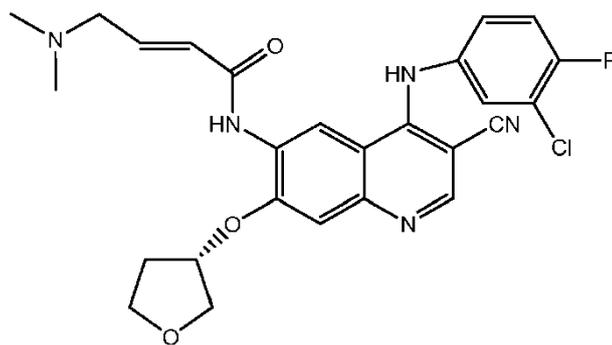


25

EJEMPLO 142

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

30

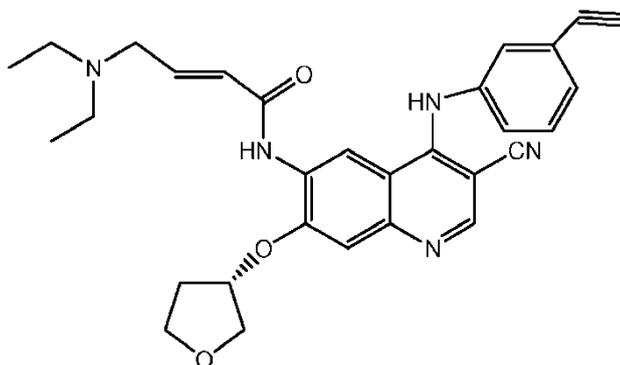


MS (M+1): 510

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

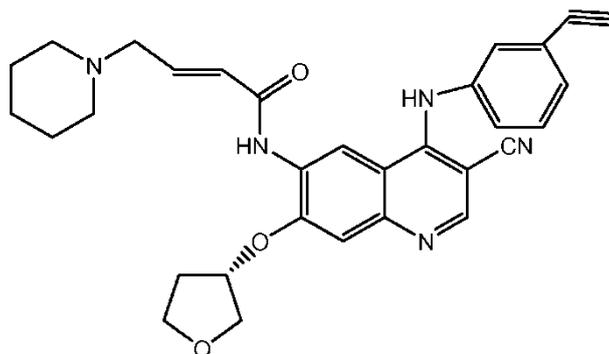
EJEMPLO 143

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



15 EJEMPLO 144

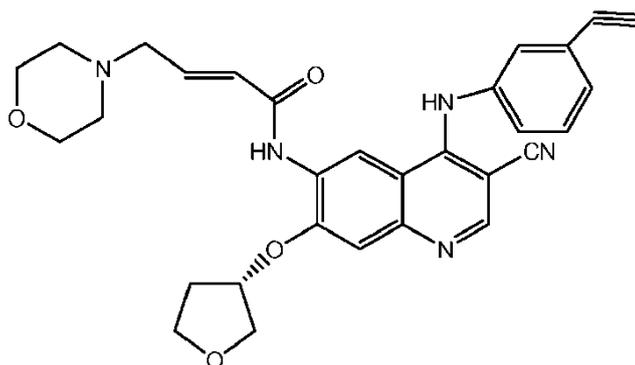
(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(PIPERIDIN-1-IL)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 522



20

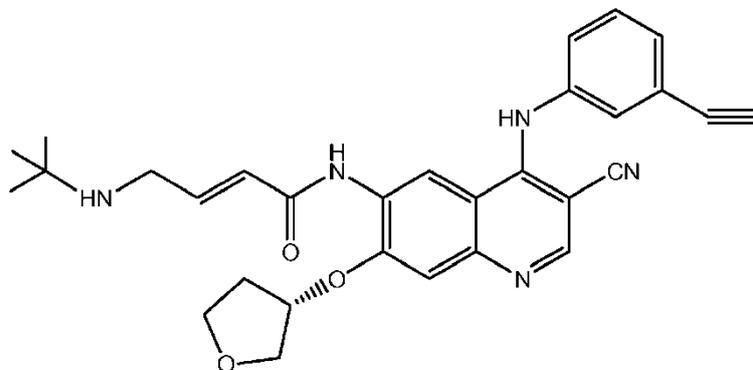
EJEMPLO 145

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



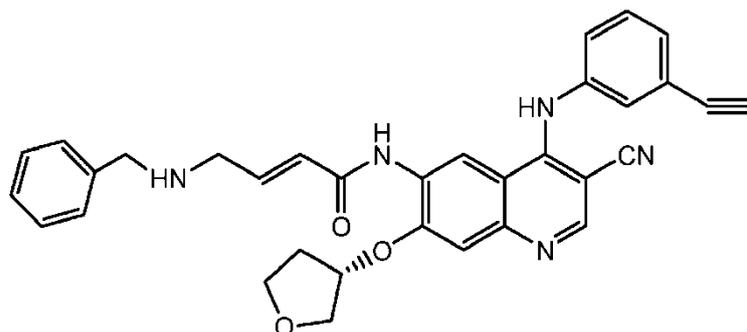
EJEMPLO 146

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



10 EJEMPLO 147

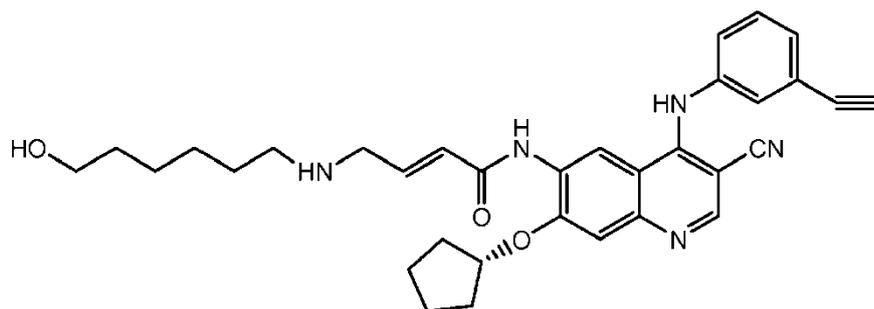
(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(BENCILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 544



15

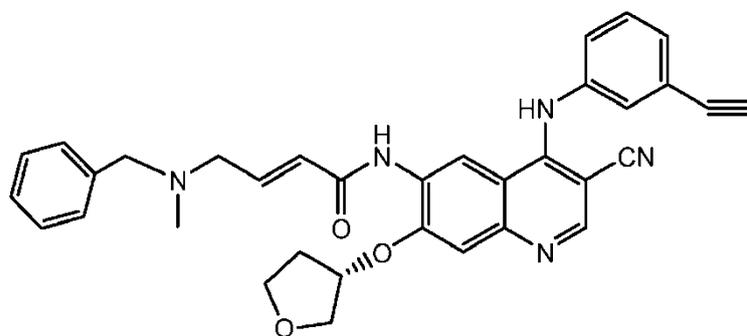
EJEMPLO 148

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



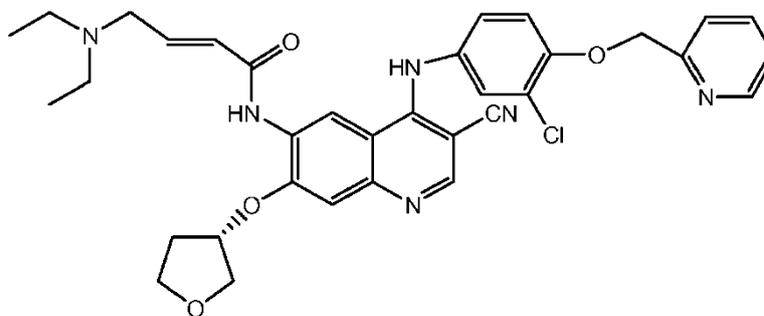
EJEMPLO 149

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



10 EJEMPLO 150

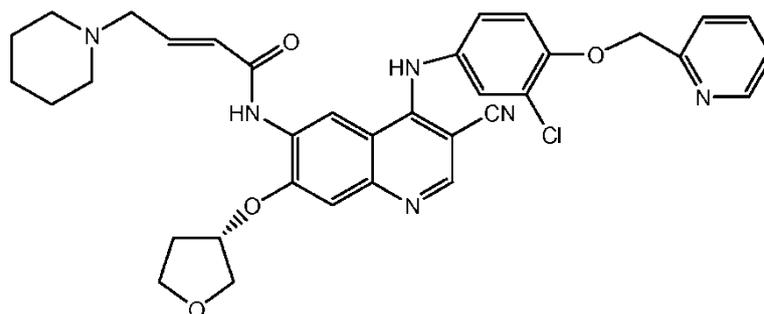
(S,E)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 627



15

EJEMPLO 151

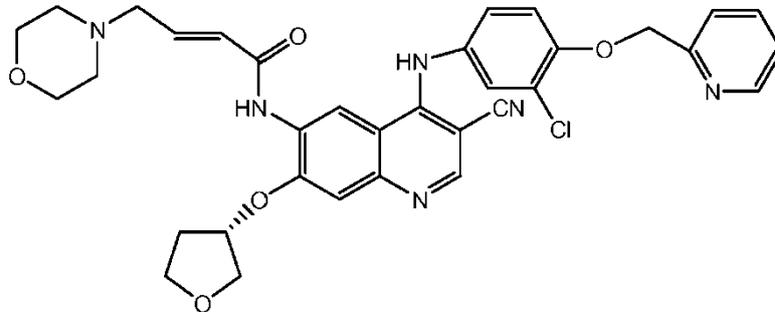
(S,E)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(PIPERIDIN-1-IL)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 639



EJEMPLO 152

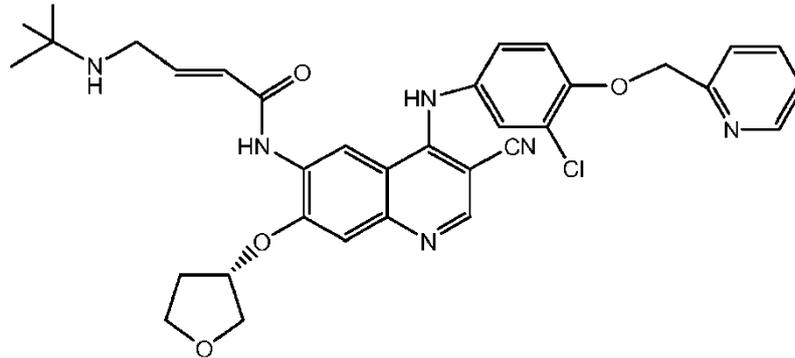
(S,E)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(MORFOLIN-4-IL)- BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 641

5



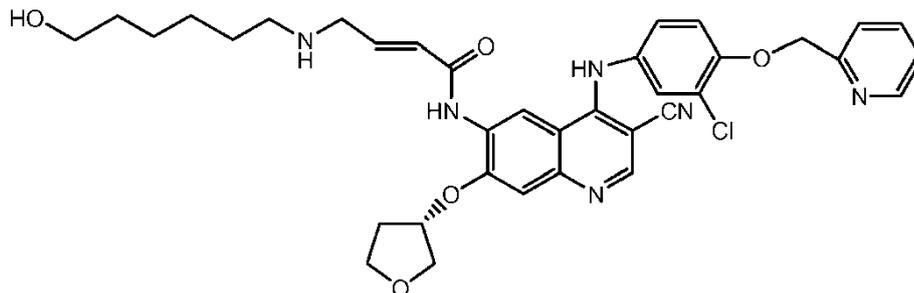
EJEMPLO 153

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



15 EJEMPLO 154

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

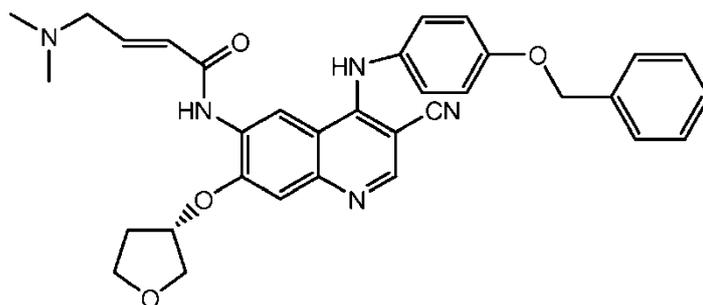


20

EJEMPLO 155

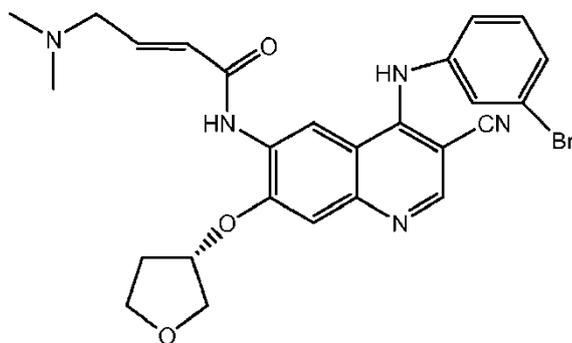
(S,E)-N-(4-(4-(BENCILOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 564

25



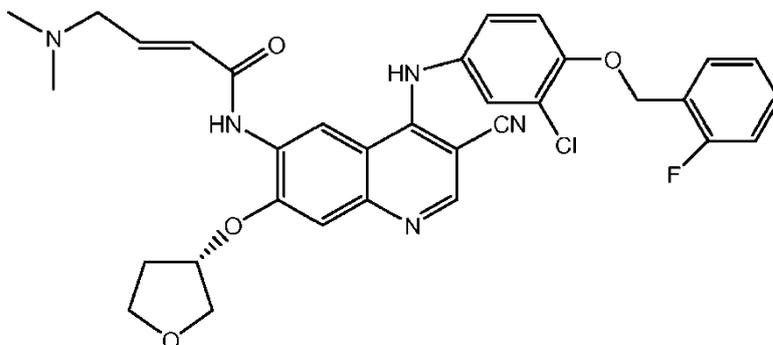
EJEMPLO 156

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



10 EJEMPLO 157

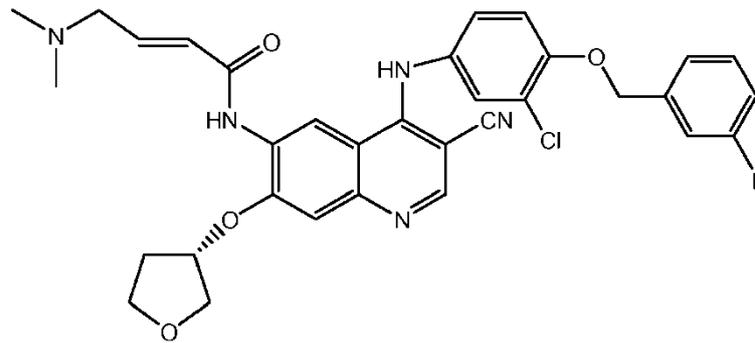
- (S,E)-N-(4-(4-(2-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 616



15

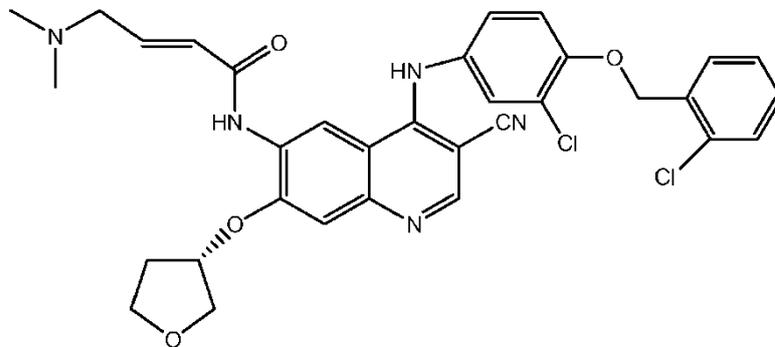
EJEMPLO 158

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



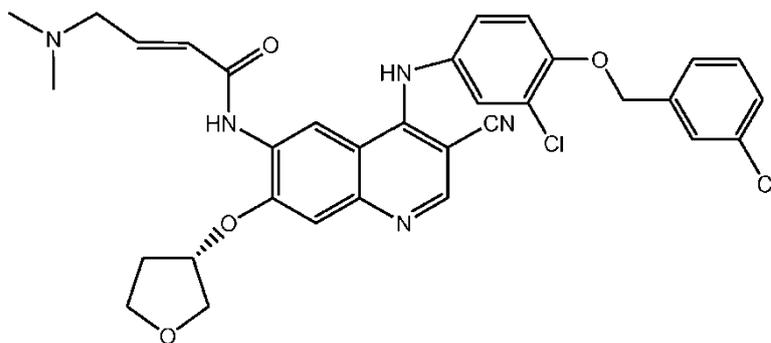
EJEMPLO 159

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



10 EJEMPLO 160

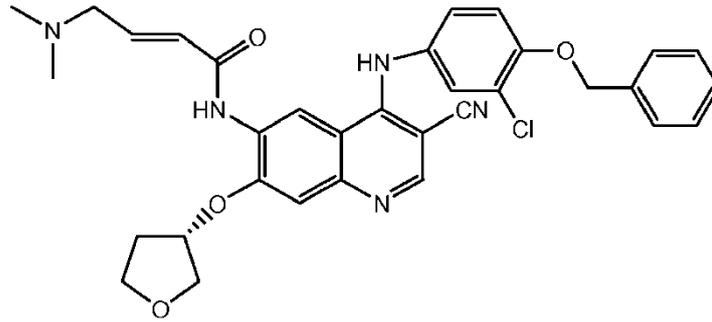
(S,E)-N-(4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 632



15

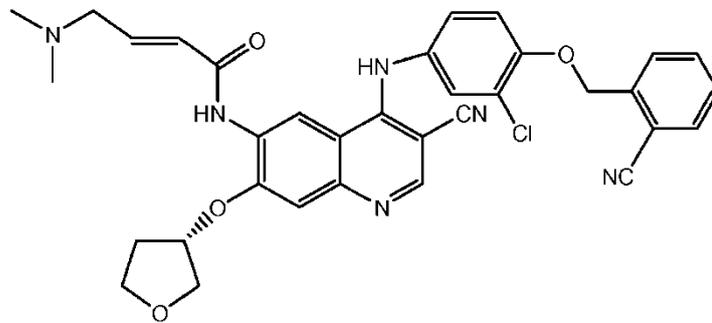
EJEMPLO 161

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



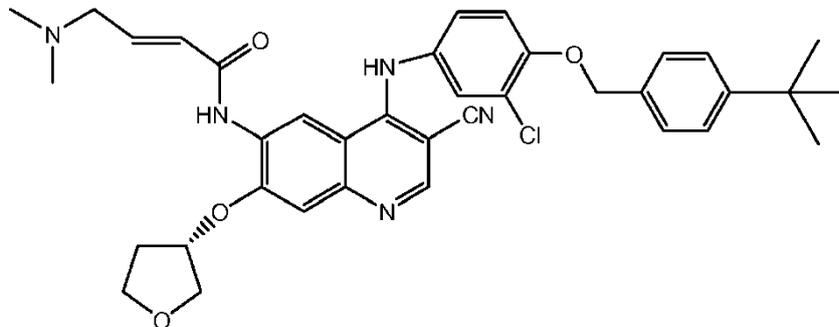
EJEMPLO 162

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



10 EJEMPLO 163

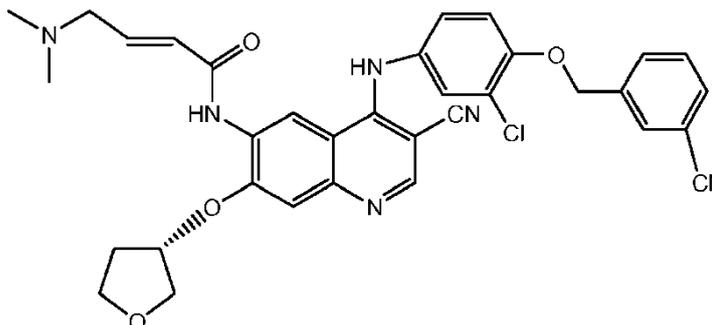
(S,E)-N-(4-(4-(4-TERC-BUTILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 654



15

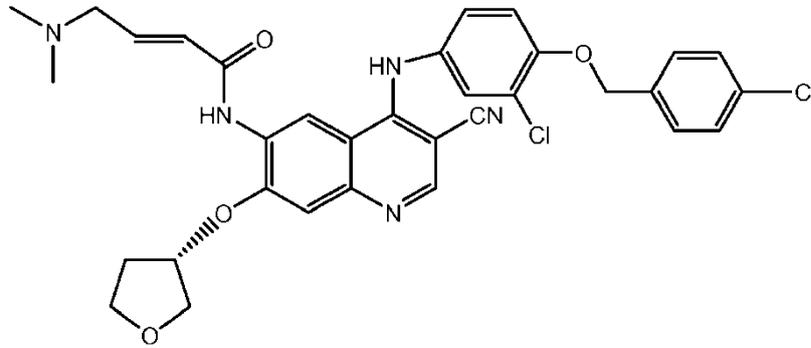
EJEMPLO 164

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



EJEMPLO 165

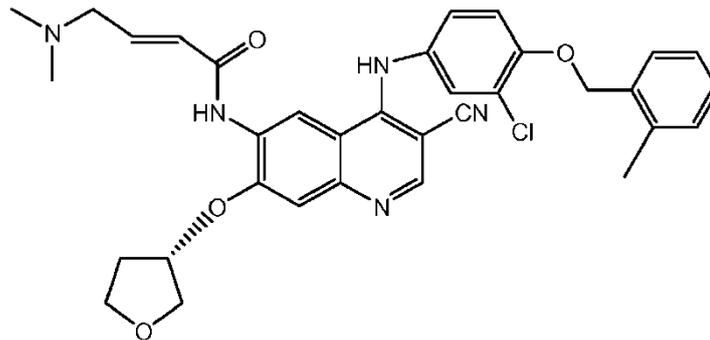
(S,E)-N-(4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 632



EJEMPLO 166

10

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

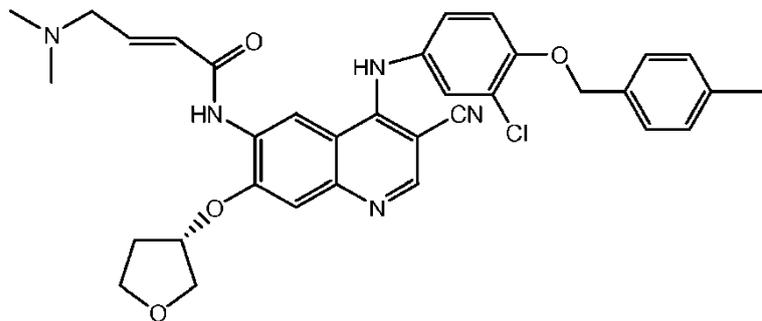


15

EJEMPLO 167

20

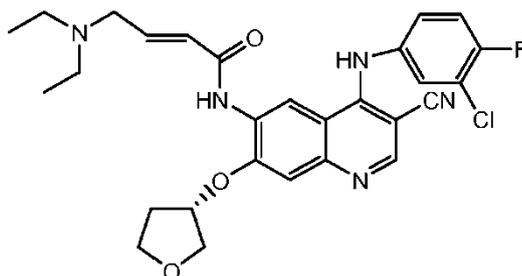
(S,E)-N-(4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 612



EJEMPLO 168

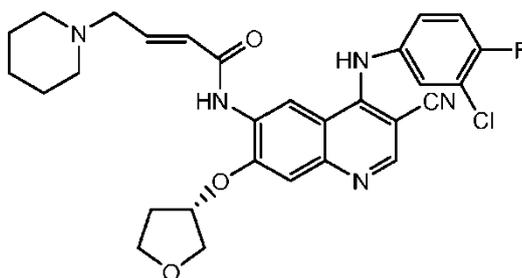
25

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



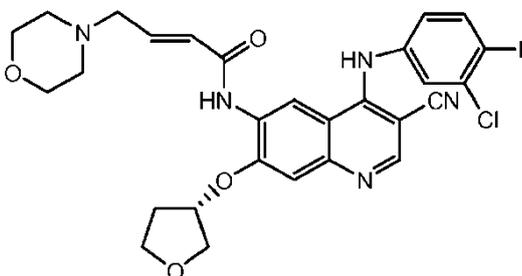
EJEMPLO 169

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



10 EJEMPLO 170

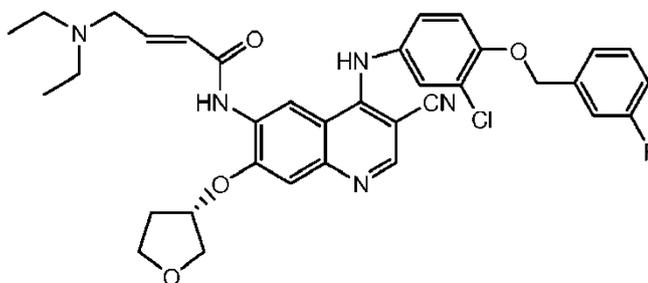
- (S,E)-N-(4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(MORFOLIN-4-IL)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 552



15

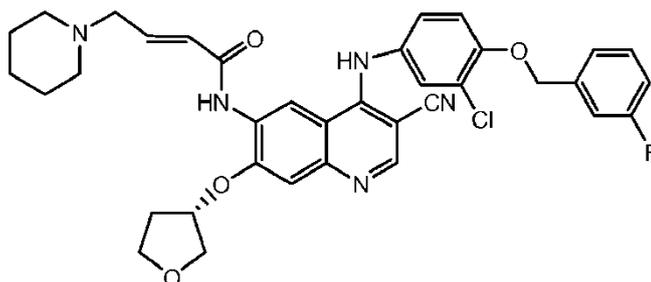
EJEMPLO 171

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



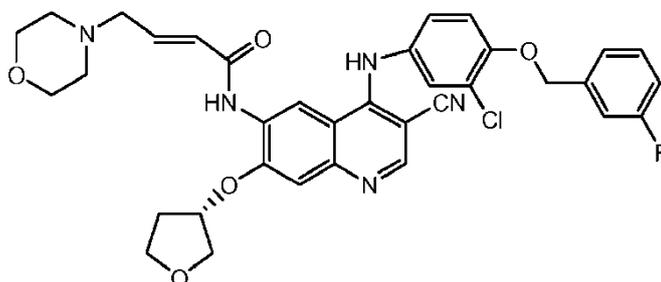
EJEMPLO 172

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



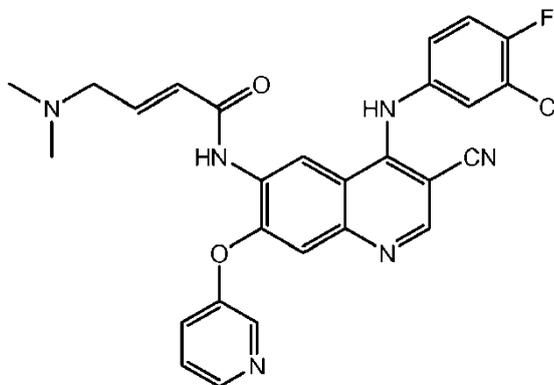
EJEMPLO 173

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



10 EJEMPLO 174

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



15

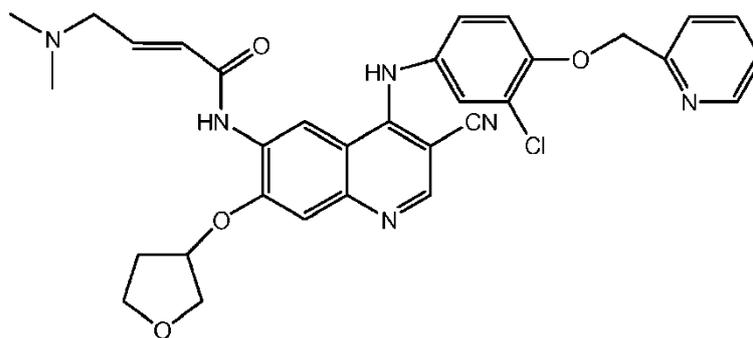
MS (M+1): 517.

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar H¹ RMN (DMSO-d₆): δ 2,732 (s, 3H); 2,744 (s, 3H); 3,945 (t, 2H, J₁ = 6,0); 3,955-4,097 (m, 5H); 6,784-6,989 (m, 2H); 7,544-7,621 (m, 3H); 7,781-7,853 (m, 2H); 8,029 (dd, 1H, J₁ = 1,6, J₂ = 8,8); 8,695 (d, 1H, J = 4,8); 8,773 (d, 1H, J = 2,8); 9,079 (s, 1H); 9,346 (s, 1H); 10,739 (s, 1H); 11,428 (a, 1H).

EJEMPLO 175

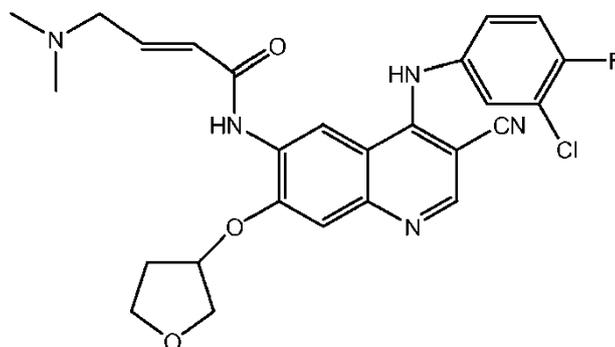
25

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



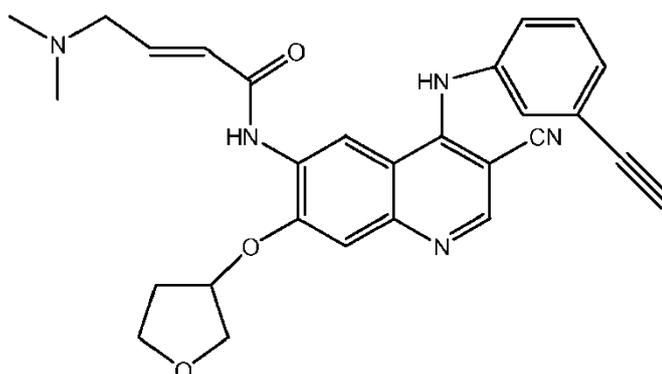
EJEMPLO 176

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



10 EJEMPLO 177

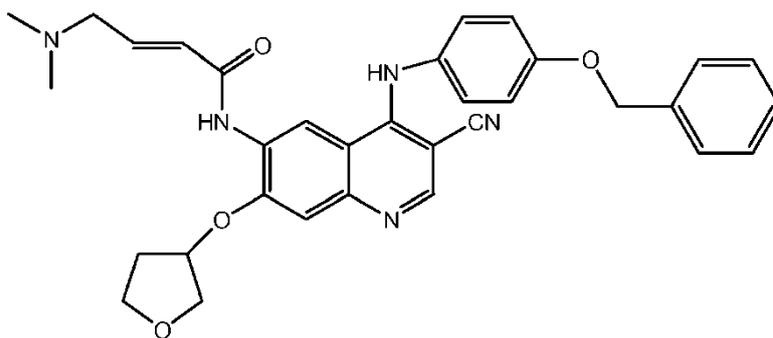
- (E/Z)-N-(3-CIANO-4-(3-ETILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 482



15

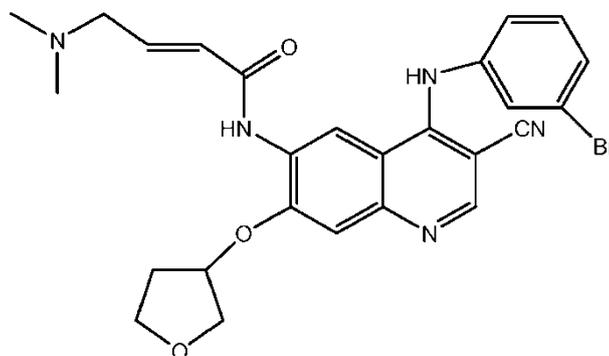
EJEMPLO 178

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



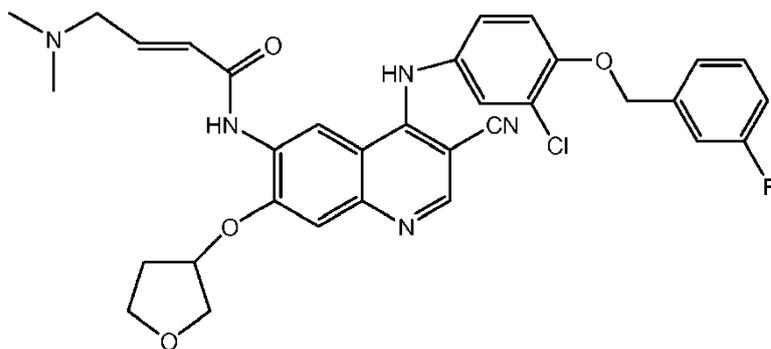
EJEMPLO 179

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



10 EJEMPLO 180

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

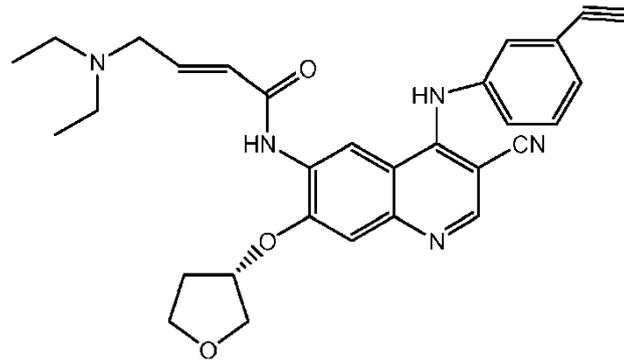


15

EJEMPLO 181

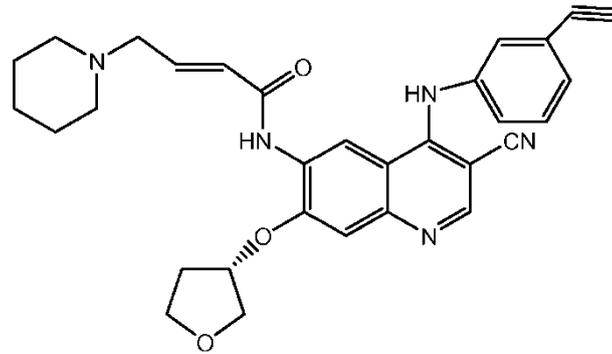
- (S,E/Z)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 510

20



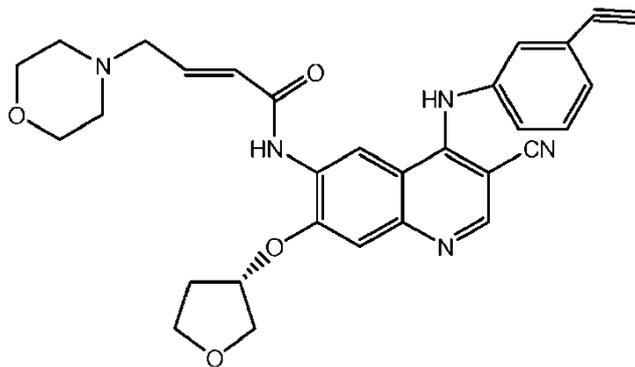
EJEMPLO 182

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



10 EJEMPLO 183

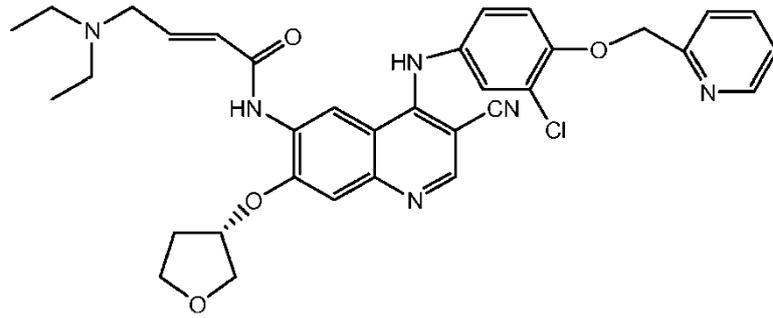
(S,E/Z)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(MORFOLIN-4-IL)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 524



15

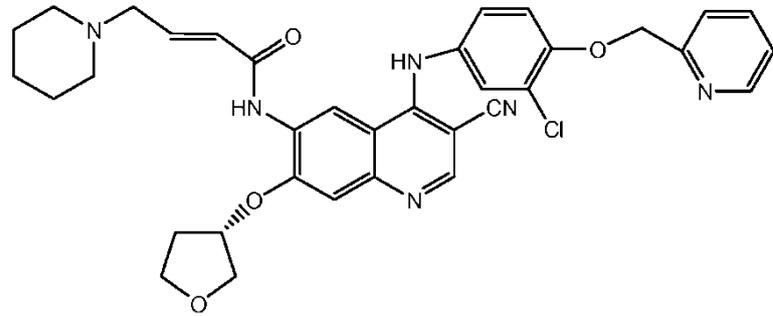
EJEMPLO 184

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



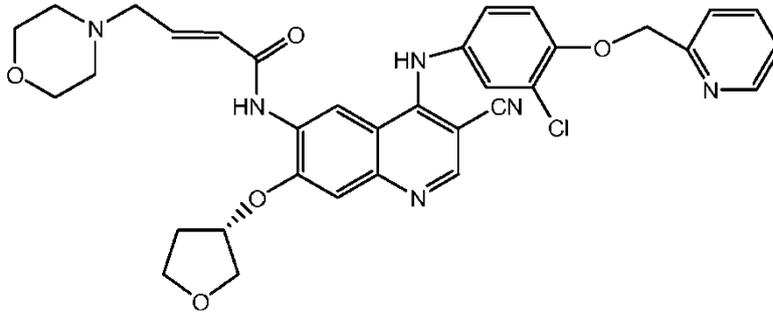
EJEMPLO 185

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



10 EJEMPLO 186

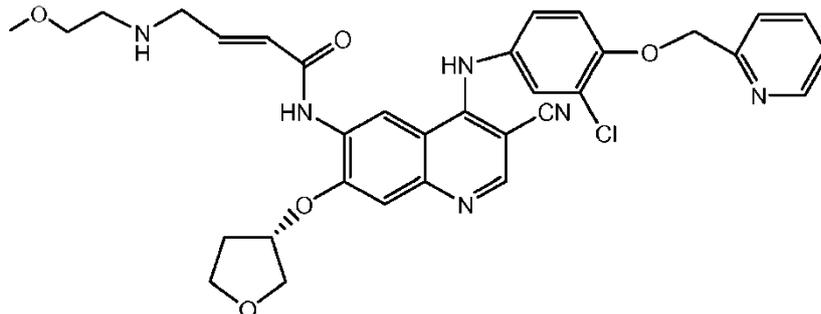
(S,E/Z)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(MORFOLIN-4-IL)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 641



15

EJEMPLO 187

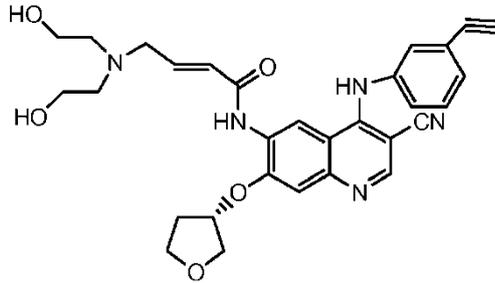
(S,E/Z)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(2-METOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 629



EJEMPLO 188

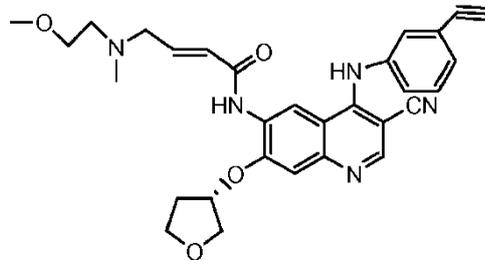
(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 542

5



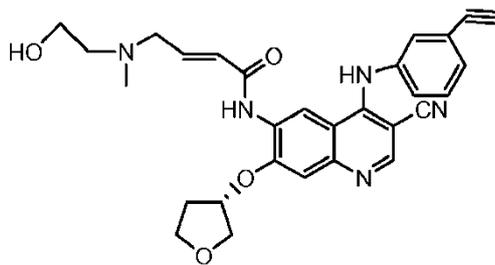
EJEMPLO 189

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



15 EJEMPLO 190

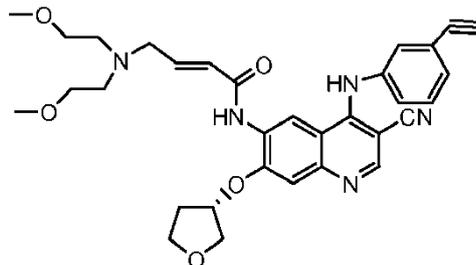
(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METILETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 512



20

EJEMPLO 191

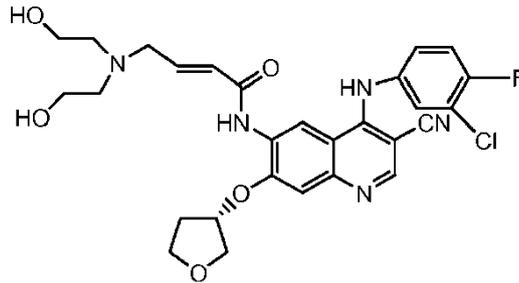
25 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 570



EJEMPLO 192

30

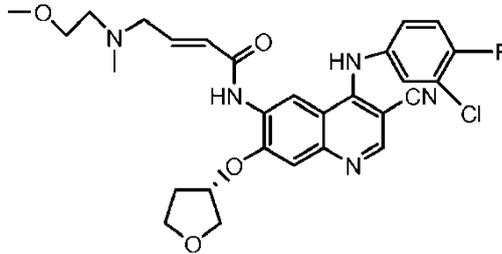
(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-FLUORO-FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 570



5 EJEMPLO 193

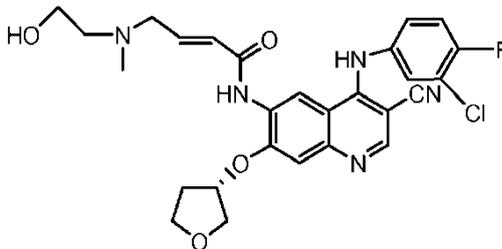
(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-FLUORO-FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METILMETOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 554

10



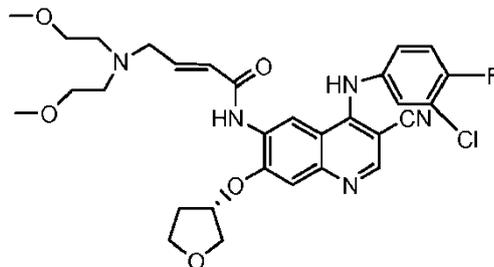
EJEMPLO 194

15 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-FLUORO-FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METILETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 540



20 EJEMPLO 195

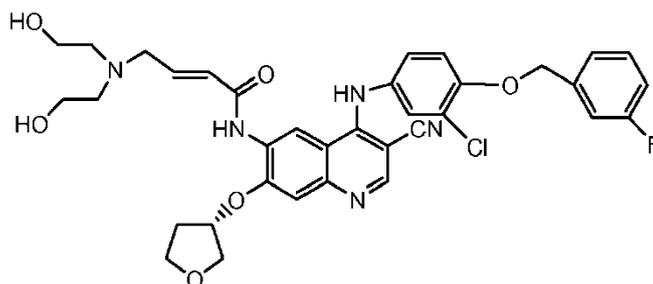
(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-FLUORO-FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 598



25

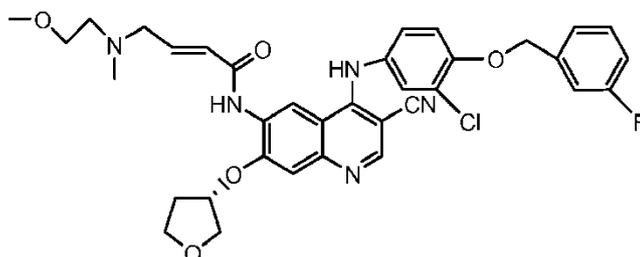
EJEMPLO 196

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



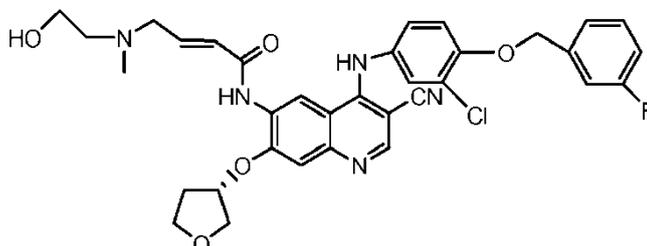
EJEMPLO 197

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



10 EJEMPLO 198

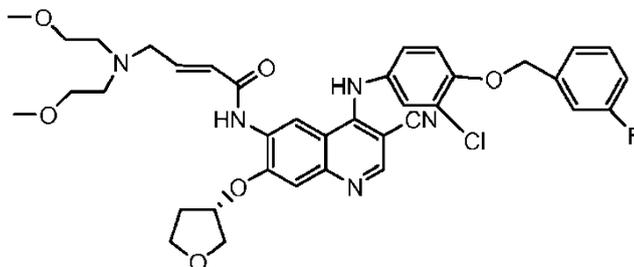
(S,E)-N-(3-CIANO-4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METILETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 646



15

EJEMPLO 199

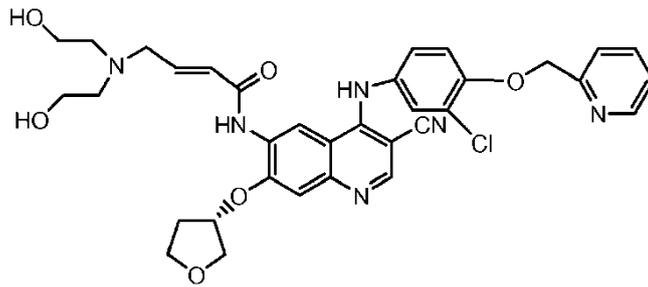
20 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 704



EJEMPLO 200

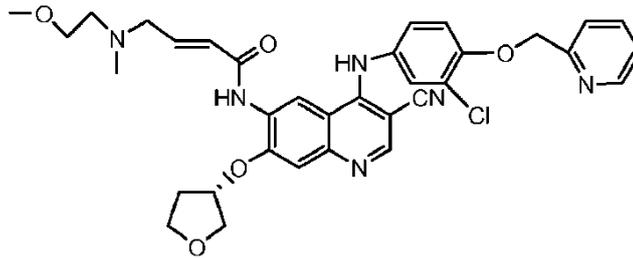
25

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 589



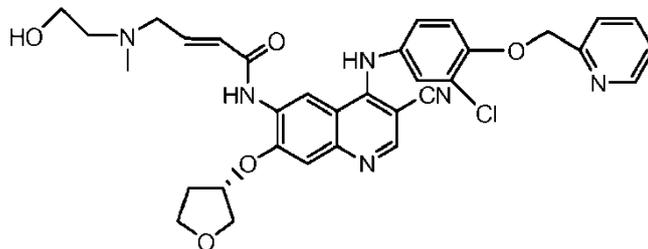
EJEMPLO 201

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



10 EJEMPLO 202

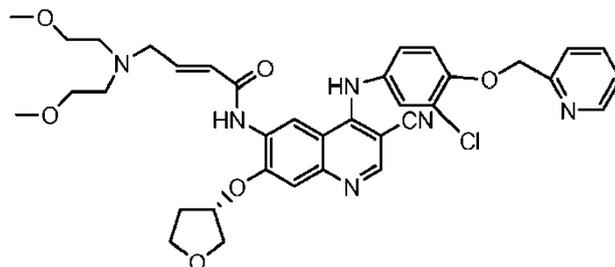
(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METILETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 639



15

EJEMPLO 203

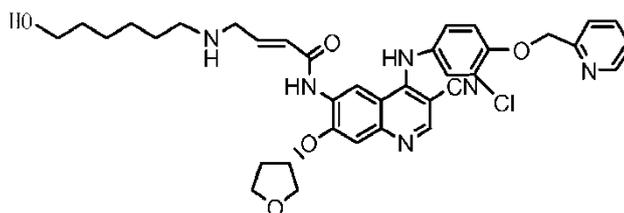
20 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 687



EJEMPLO 204

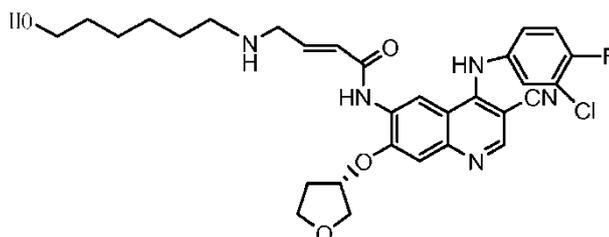
25

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



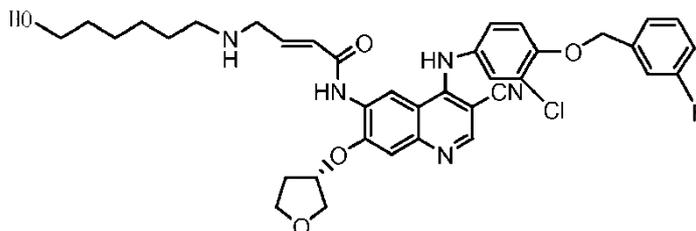
EJEMPLO 205

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



10 EJEMPLO 206

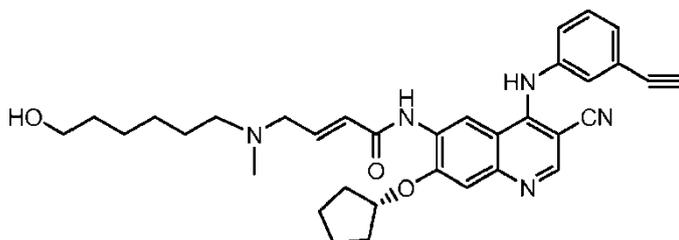
- (S,E)-N-(3-CIANO-4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(6-HIDROXIHEXILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 688



15

EJEMPLO 207

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



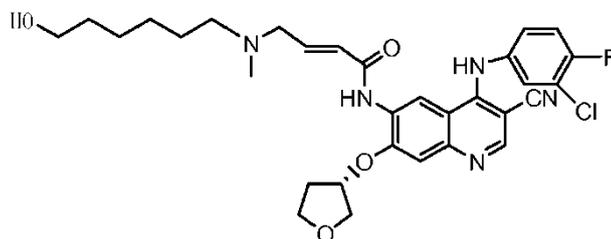
Se disolvió (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(6-amino-1-hexanolil)-but-2-enamida (552 mg, 0,001 mol) en DMF (15 ml). La solución se agitó homogéneamente. A la solución se le añadieron yoduro de metilo (156 mg, 1,1 mmol), carbonato potásico anhidro (276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

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

35

EJEMPLO 208

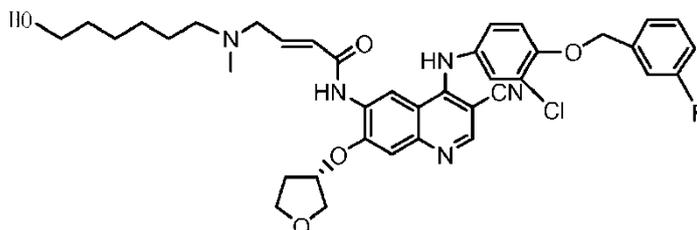
(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-FLUORO-FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METIL-6-AMINO-1-HEXANOLIL)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 596



5

EJEMPLO 209

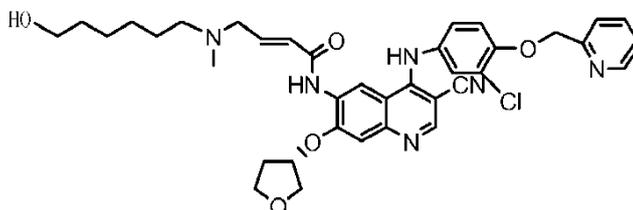
(S,E)-N-(3-CIANO-4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METIL-6-AMINO-1-HEXANOLIL)-BUT-2-ENAMIDA MS (M+1): 702



15

EJEMPLO 210

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



20

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Las abreviaturas usadas en los siguientes Ejemplos Biológicos son como se indica a continuación: EGFR-TK: fosforilasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico intracelular; A431 (estirpe celular de cáncer de glándula epitelial humana); A549: estirpe celular de cáncer de pulmón humano; LoVo: estirpe celular de cáncer intestinal humano; NCI-H460: estirpe celular de cáncer de pulmón de células grandes humano; NCI-N87: estirpe celular de cáncer gástrico humano; Sk-Br-3: estirpe celular de cáncer de mama humano; SW620: estirpe celular de cáncer colorrectal humano; BT-474: estirpe celular de cáncer de mama humano; CCRF-CEM/T: célula de leucemia linfocítica aguda humana resistente a paclitaxel; Fadu: estirpe celular de cáncer de cabeza y cuello; BxPC-3: estirpe celular de cáncer pancreático humano; AsPC-1: estirpe celular de cáncer pancreático humano; SK-OV-3: estirpe celular de cáncer ovárico humano; NCI-H358: estirpe celular de cáncer de pulmón no microcítico humano; NCI-H1650: estirpe celular de cáncer de pulmón no microcítico humano; MDA-MB-453: estirpe celular de cáncer de mama humano; PGT: poli(ácido glutámico) tirosina; PBS: tampón de fosfato, pH 7,4; ATP: trifosadenina; TKB: tampón de reacción de tirosina cinasa; SDS: dodecilsulfato sódico; PBST: PBS que contiene Tween 20 al 0,05%; BSA: albúmina sérica bovina; HRP: peroxidasa de rábano picante; TMB: 3,3',5,5'-tetrametil bencidina; DTT: ditioneitol; ddH₂O: agua doblemente destilada; MTT: tetrazol; DMEM: Medio de Eagle modificado por Dulbecco; F12: Mezcla de Nutrientes F-12 (Ham); EDTA: ácido etilendiamina tetraacético; RPMI-1640: Medio RPMI-1640; FBS: suero fetal bovino; SRB: sulforodamina; Tris: trihidroxi metil amino metano; EMEM: Medio esencial mínimo con sales de Earle; NEAA: aminoácido no esencial; 5A de McCoy: Medio 5A de McCoy; HEPEs: ácidos hidroxietilpiperazina etanosulfónicos; DMSO: dimetilsulfóxido.

40

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

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

I. Materiales de ensayo

1. Estirpes celulares: A431 (estirpes celulares de adenocarcinoma epitelial humano);
 2. MTT; compuestos antitumorales; DMSO

II. Reactivos y materiales consumibles

- Medio de cultivo: DMEM al 45%, F12 al 45%+FBS al 10%;
 Pancreatina (se formuló una solución al 0,25% (p/v) con PBS, se añadieron 0,53 mM de EDTA a la formulación);
 PBS;
 placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de ensayo

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

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

$$\text{La relación de inhibición de un compuesto en el crecimiento celular} = \frac{(PC-n)}{(PC-NC)} \times 100\%$$

en donde:

PC: Valor de DO de las células después del crecimiento normal en pocillos de control sin compuesto;

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

NC: valor de referencia de DO de pocillos blanco sin compuesto ni células;

IC₅₀: concentración de compuesto cuando la relación de inhibición era del 50 %. Los valores de IC₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

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

Compuesto	Relación de inhibición del crecimiento (%)	Compuesto	Relación de inhibición del crecimiento (%)	Compuesto	Relación de inhibición del crecimiento (%)
Ejemplo 3	85	Ejemplo 4	80	Ejemplo 5	85
Ejemplo 8	91	Ejemplo 9	90	Ejemplo 13	89
Ejemplo 15	91	Ejemplo 138	89	Ejemplo 139	90
Ejemplo 140	87	Ejemplo 141	80	Ejemplo 142	75
Ejemplo 143	70	Ejemplo 150	84	Ejemplo 155	82

(continuación)

Compuesto	Relación de inhibición del crecimiento (%)	Compuesto	Relación de inhibición del crecimiento (%)	Compuesto	Relación de inhibición del crecimiento (%)
Ejemplo 157	72	Ejemplo 158	77	Ejemplo 166	69
Ejemplo 167	75	Ejemplo 176	79	Ejemplo 177	81
Ejemplo 180	73	Ejemplo 185	70	Ejemplo 190	79

Tabla 2: Actividad de inhibición del crecimiento (IC₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos sobre células A431

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

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

5

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

I. Materiales de ensayo

10

1. Estirpes celulares: BT-474 (estirpes celulares de tumor de mama humano);
2. SRB: disponible en Sigmaaldrich, número de artículo: S9012, número de lote: 047K3751. SRB se conservó a la temperatura ambiente. Se formuló 0,4% (p/v) de solución de trabajo con 1% de ácido acético glacial. La solución se conservó a la temperatura de 4 °C; compuestos antitumorales; DMSO.

15 II. Reactivos y materiales consumibles

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

25 III. Proceso de ensayo

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivada normalmente. La solución de cultivo se succionó. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
2. El PBS se succionó y se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25% para infiltrar las células durante 30 s;
- 30 3. La pancreatina se succionó. La placa de cultivo se puso en un incubador. Se realizó la digestión durante aproximadamente 5 min a 37 °C;
4. Se añadieron 3 ml de solución de cultivo completa a la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con una micropipeta (1 ml) para dar una suspensión de células uniforme;
- 35 5. La suspensión celular se sometió a recuento. La suspensión se diluyó a 1×10⁵/ml. La suspensión resultante se desarrolló de manera uniforme en una placa. La placa se incubó en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C durante una noche. El día 2, se añadieron 80 µl de medio de cultivo completo a cada pocillo y después se añadieron 20 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto. La mezcla se incubó durante 70 h en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C.
- 40 6. La solución de cultivo se succionó. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de células fijadas con TCA que se diluyeron al 10%. La placa se mantuvo en el frigorífico durante 1 h a 4 °C.
7. Se succionó el líquido estacionario de TCA. Cada pocillo se lavó cinco veces con 150 µl de ddH₂O;
8. Después de que se limpiara el líquido estacionario, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;
9. A cada pocillo se le añadieron 60 µl de solución de tinción de SRB. El pocillo se tiñó durante 15 min a la

temperatura ambiente;

10. La solución de tinción de SRB se succionó. Cada pocillo se lavó cinco veces con 150 µl de ácido acético glacial al 1%;

11. Después de que se limpiara la solución de tinción de SRB, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;

5 12. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de Tris 10 mM. La placa se sometió a vibración para disolver la SRB;

13. Los valores de DO se determinaron a 570 nM.

IV. Resultados del ensayo

10 1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

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

en donde:

15

PC: Valor de DO de las células después del crecimiento normal en pocillos de control sin compuesto;

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

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

20 IC₅₀: Concentración de compuesto cuando la relación de inhibición era del 50 %. Los valores de IC₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 3: Relación de inhibición del crecimiento de algunos compuestos (1 µM) de los Ejemplos sobre células BT-474

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

Tabla 4: Actividad de inhibición del crecimiento (IC₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos sobre células BT-474

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

25

EJEMPLO BIOLÓGICO 3

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

30 I. Materiales de ensayo

1. Estirpes celulares: A4549 (estirpes celulares de cáncer de pulmón humano);

2. MTT; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

- 5 Medio de cultivo: F12K al 90% + FBS al 10%;
 Pancreatina (se formuló una solución al 0,25% (p/v) con PBS, se añadieron 0,53 mM de EDTA a la formulación);
 PBS;
 placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de ensayo

- 10 1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivada normalmente;
2. La solución de cultivo se succionó. La placa se lavó 1-2 veces con 5 ml de PBS;
- 15 3. Se succionó el PBS. se añadieron 2 ml de pancreatina al 0,25% para infiltrar las células durante 1 min;
4. La pancreatina se succionó. La placa de cultivo se puso en una incubadora. Se realizó la digestión durante aproximadamente 2 min a 37 °C;
- 20 5. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa a la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con una micropipeta (1 ml) para dar una suspensión de células uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos con 2500 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante una noche en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. El día 2, a cada pocillo se le añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto y se incubó adicionalmente durante 72 h en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C.
- 25 6. La solución de cultivo se succionó;
7. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía 0,5 mg/ml de MTT, y se incubó durante 3 h;
- 30 8. La solución de cultivo se succionó cuidadosamente;
9. Se añadieron 100 µl de DMSO a cada pocillo y se sometió a vibración para obtener la disolución;
- 35 10. Los valores de DO se determinaron a 490 nM.

IV. Resultados y tratamientos

40 1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

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

en donde:

- 45 PC: Valor de DO de las células después del crecimiento normal en pocillos de control sin compuesto;
 n: valor de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con compuesto;
 NC: valor de referencia de DO de pocillos blanco sin compuesto ni células;
 IC₅₀: Concentración de compuesto cuando la relación de inhibición era del 50 %. Los valores de IC₅₀ se ajustaron con Origin7.5.
- 50

Tabla 5: Actividad de inhibición del crecimiento (IC₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos sobre células A549

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

EJEMPLO BIOLÓGICO 4

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

5 I. Materiales de ensayo

1. Estirpes celulares: LoVo (estirpes celulares de cáncer intestinal humano);
2. MTT; compuestos antitumorales; DMSO.

10 II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: RPMI-1640 al 90% + FBS al 10%;
Se formuló solución de Pancreatina (0,25% (p/v) con PBS y se añadió EDTA 0,53 mM a la formulación);
PBS;

15 placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de ensayo

- 20 1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivada normalmente;
2. La solución de cultivo se succionó. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
3. Se succionó el PBS. se añadieron 2 ml de pancreatina al 0,25% para infiltrar las células durante 1 min;
- 25 4. La pancreatina se succionó. La placa de cultivo se puso en una incubadora. Se realizó la digestión durante aproximadamente 4 min a 37 °C;
- 30 5. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa a la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con una micropipeta (1 ml) para dar una suspensión de células uniforme. La suspensión se puso en una placa de cultivo de células de 96 pocillos a 3000-4000 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante una noche en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. El día 2, se añadieron a cada pocillo 100 µl de solución de cultivo que comprendía compuesto y se incubó adicionalmente durante 72 h en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C.
- 35 6. La solución de cultivo se succionó;
7. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía 0,5 mg/ml de MTT, y se incubó durante 4 h;
- 40 8. La solución de cultivo se succionó cuidadosamente;
9. Se añadieron 100 µl de DMSO a cada pocillo y se sometió a vibración para obtener la disolución;
- 45 10. Los valores de DO se determinaron a 490 nM.

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

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

en donde:

- 55 PC: Valor de DO de las células después del crecimiento normal en pocillos de control sin compuesto;
- n: valor de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con compuesto;
- NC: valor de referencia de DO de pocillos blanco sin compuesto ni células;
- IC₅₀: Concentración de compuesto cuando la relación de inhibición era del 50 %. Los valores de IC₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

60 Tabla 6: Actividad Inhibidora del Crecimiento (IC₅₀) de Algunos Compuestos en Ejemplos con Células LoVo

Compuestos	IC ₅₀ (µM)	Compuestos	IC ₅₀ (µM)	Compuestos	IC ₅₀ (µM)
Ejemplo 4	8,0	Ejemplo 5	8,57	Ejemplo 7	7,0
Ejemplo 8	1,7	Ejemplo 9	1,58	Ejemplo 10	2,0

(continuación)

Compuestos	IC ₅₀ (µM)	Compuestos	IC ₅₀ (µM)	Compuestos	IC ₅₀ (µM)
Ejemplo 11	1,6	Ejemplo 12	2,0	Ejemplo 13	2,0
Ejemplo 14	1,3	Ejemplo 15	2,2	Ejemplo 16	1,8
Ejemplo 17	2,0	Ejemplo 19	2,0	Ejemplo 21	2,0
Ejemplo 138	2,1	Ejemplo 139	2,2	Ejemplo 140	8,8
Ejemplo 141	7,63	Ejemplo 142	8,83	Ejemplo 143	7,5
Ejemplo 144	3,3	Ejemplo 153	5,6	Ejemplo 149	2,3
Ejemplo 150	2,2	Ejemplo 151	1,9	Ejemplo 152	6,6

EJEMPLO BIOLÓGICO 5

Ensayo de inhibición del crecimiento de células NCI-H460 (Ensayo MTT)

5

I. Materiales de ensayo

1. Estirpes celulares: NCI-H460 (estirpes celulares de cáncer pulmonar de células grandes humano);
2. MTT; compuestos antitumorales; DMSO

10

II. Reactivos y materiales consumibles

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

15

III. Proceso de ensayo

20

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivada normalmente;
2. La solución de cultivo se succionó. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
3. Se succionó el PBS. se añadieron 2 ml de pancreatina al 0,25% para infiltrar las células durante 1 min;
4. La pancreatina se succionó. La placa de cultivo se puso en una incubadora. Se realizó la digestión durante aproximadamente 2 min a 37 °C;
5. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa a la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con una micropipeta (1 ml) para dar una suspensión de células uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos con 2500 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante una noche en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. El día 2, a cada pocillo se le añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto y se incubó adicionalmente durante 72 h en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C.
6. La solución de cultivo se succionó;
7. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía 0,5 mg/ml de MTT, y se incubó durante 3 h;
8. La solución de cultivo se succionó cuidadosamente;
9. Se añadieron 100 µl de DMSO a cada pocillo y se sometió a vibración para obtener la disolución;
10. Los valores de DO se determinaron a 490 nM.

25

30

35

IV. Resultados y tratamientos

40

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

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

en donde:

45

PC: Valor de DO de las células después del crecimiento normal en pocillos de control sin compuesto;
n: valor de DO de la célula después del crecimiento en pocillos de ensayo con compuesto;
NC: valores de referencia de DO de pocillos blanco sin compuesto ni células;
IC₅₀: Concentración de compuesto cuando la relación de inhibición era del 50 %. Los valores de IC₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

50

Tabla 7: Actividad de inhibición del crecimiento (IC₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos sobre células NCI-H460

Compuestos	IC ₅₀ (μM)	Compuestos	IC ₅₀ (μM)	Compuestos	IC ₅₀ (μM)
Ejemplo 4	1,6	Ejemplo 5	1,2	Ejemplo 7	0,94
Ejemplo 8	1,2	Ejemplo 9	1,7	Ejemplo 10	1,7
Ejemplo 11	1,5	Ejemplo 12	0,97	Ejemplo 13	1,8
Ejemplo 14	0,94	Ejemplo 15	1,4	Ejemplo 16	1,1
Ejemplo 17	1,5	Ejemplo 19	1,1	Ejemplo 21	2,7
Ejemplo 174	3,0	Ejemplo 46	4,0	Ejemplo 138	2,2
Ejemplo 140	1,1	Ejemplo 141	2,9	Ejemplo 142	1,04

EJEMPLO BIOLÓGICO 6

5

Ensayo de inhibición del crecimiento de células NCI-N87 (Ensayo MTT)

I. Materiales de ensayo

- 10 1. Estirpes celulares: NCI-N87 (estirpes celulares de carcinoma gástrico humano); MTT; compuestos antitumorales; DMSO

II. Reactivos y materiales consumibles

- 15 Medio de cultivo: RPMI-1640 al 90% + FBS al 10%;

Se formuló solución de Pancreatina (0,25% (p/v) con PBS y se añadió EDTA 0,53 mM a la formulación);

PBS;

20

placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de ensayo

- 25 1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivada normalmente;

2. La solución de cultivo se succionó. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;

30

3. Se succionó el PBS. se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25% para infiltrar las células durante 1 min;

35

4. La pancreatina se succionó. La placa de cultivo se puso en una incubadora. Se realizó la digestión durante aproximadamente 12 min a 37 °C;

5. Se añadieron 4,5 ml de solución de cultivo completa a la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con una micropipeta (1 ml) para dar una suspensión de células uniforme. La suspensión se puso en una placa de cultivo de células de 96 pocillos a 17000 células/100 μl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante una noche en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. El día 2, a cada pocillo se le añadieron 100 μl de solución de cultivo que comprendía un compuesto y se incubó adicionalmente durante 72 h en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C.

40

6. La solución de cultivo se succionó;

7. A cada pocillo se le añadieron 100 μl de solución de cultivo sin suero que contenía 0,5 mg/ml de MTT, y se incubó durante 3 h;

45

8. La solución de cultivo se succionó cuidadosamente;

9. Se añadieron 100 μl de DMSO a cada pocillo y se sometió a vibración para obtener la disolución;

50

10. Los valores de DO se determinaron a 490 nM.

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de Relación de Inhibición Relativa

55

La relación de inhibición de un compuesto en el crecimiento celular = (PC-n)/(PC-NC)×100%

en donde:

- 5 PC: valor de DO de las células después del crecimiento normal en pocillos de control sin compuesto;
 n: Valor de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con compuesto;
 NC: valor de referencia de DO de pocillos blanco sin compuesto ni células;
 IC₅₀: Concentración de compuesto cuando la relación de inhibición era del 50 %. Los valores de IC₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

- 10 Tabla 8: Actividad de inhibición del crecimiento (IC₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos sobre células NCI-N87

Compuestos	IC ₅₀ (μM)	Compuestos	IC ₅₀ (μM)	Compuestos	IC ₅₀ (μM)
Ejemplo 4	0,079	Ejemplo 5	0,022	Ejemplo 7	0,113
Ejemplo 8	0,0056	Ejemplo 9	0,0086	Ejemplo 10	0,011
Ejemplo 11	0,011	Ejemplo 12	0,0061	Ejemplo 13	0,0044
Ejemplo 153	0,015	Ejemplo 15	0,0071	Ejemplo 16	0,026
Ejemplo 17	0,021	Ejemplo 19	0,032	Ejemplo 154	0,041
Ejemplo 21	0,0068	Ejemplo 138	0,0044	Ejemplo 139	0,0072
Ejemplo 140	0,015	Ejemplo 141	0,032	Ejemplo 142	0,075
Ejemplo 143	0,089	Ejemplo 144	0,098	Ejemplo 145	0,346
Ejemplo 146	0,189	Ejemplo 149	0,111	Ejemplo 150	0,0066
Ejemplo 151	0,016	Ejemplo 152	0,020		

EJEMPLO BIOLÓGICO 7

15

Ensayo de inhibición del crecimiento de células Sk-Br-3 (Ensayo de SRB)

I. Materiales de ensayo

20

1. Estirpes celulares: Sk-Br-3 (estirpes celulares de cáncer de mama humano);

2. SRB: disponible en Sigmaaldrich, número de artículo: S9012, número de lote: 047K3751. SRB se conservó a la temperatura ambiente. Se formuló 0,4% (p/v) de solución de trabajo con 1% de ácido acético glacial. La solución se conservó a 4 °C; compuestos antitumorales; DMSO

25

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: 90% de DMEM + 10% de FBS;

Pancreatina (se formuló una solución al 0,25% (p/v) con PBS, se añadieron 0,53 mM de EDTA a la formulación);

30

PBS;

Tris;

Ácido acético glacial;

placa de cultivo de 96 pocillos

35

III. Proceso de ensayo

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivada normalmente. La solución de cultivo se succionó. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;

40

2. Se succionó el PBS. Se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25% para infiltrar las células durante 30 s;

3. La pancreatina se succionó. La placa de cultivo se puso en una incubadora. Se realizó la digestión durante aproximadamente 1,5-2 min a 37 °C;

4. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa a la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con una micropipeta (1 ml) para dar una suspensión de células uniforme;

45

5. La suspensión celular se sometió a recuento. La suspensión se diluyó a 1×10⁵/ml. La suspensión resultante se desarrolló de manera uniforme en una placa a 10000 células/100 μl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante una noche en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. El día 2, a cada pocillo se le añadieron 100 μl de solución de cultivo que comprendía un compuesto y se incubó adicionalmente durante 91 h en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C.

50

6. La solución de cultivo se succionó. A cada pocillo se le añadieron 100 μl de células fijadas con TCA que se diluyeron al 10%. La placa se mantuvo en el frigorífico durante 1 h a 4 °C.

7. Se succionó el líquido estacionario de TCA. Cada pocillo se lavó cinco veces con 150 μl de ddH₂O;

8. Después de que se limpiara el líquido estacionario, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;

9. A cada pocillo se le añadieron 60 μl de solución de tinción de SRB. El pocillo se tiñó durante 15 min a la

temperatura ambiente;

10. La solución de tinción de SRB se succionó. Cada pocillo se lavó cinco veces con 150 µl de ácido acético glacial al 1%;

11. Después de que se limpiara la solución de tinción de SRB, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;

5 12. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de Tris 10 mM. La placa se sometió a vibración para disolver la SRB;

13. Los valores de DO se determinaron a 570 nM.

IV. Resultados y tratamientos

10 1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

To: valores de DO del contenido inicial de células cuando las células se desarrollaron en una placa;

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

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

15 NC: valores de referencia de DO de pocillo blanco sin compuesto ni células

(1) Si $T_i > T_o$, se demuestra que las células siguen creciendo después de añadir compuesto. Por lo tanto:

20 Relación de células en pocillos de ensayo con respecto a pocillos normales (% de crecimiento de células de control) $= (T_i - T_o) / (P_c - T_o) \times 100\%$

La relación GI_{50} era la concentración de un compuesto en el punto del 50%.

(2) Si $T_i < T_o$, se demuestra que las células mueren gradualmente después de añadir compuesto. Por lo tanto:

25 Relación entre células muertas y células inoculadas (% de células muertas) $= (T_i - T_o) / (T_o - NC) \times 100\%$

LC_{50} era el punto de concentración de un compuesto cuando se alcanzó la mitad de la concentración inoculada de partida.

30 (3) Si $T_i = T_o$, se demuestra que, en presencia de un compuesto, tanto el crecimiento como la muerte de las células tendía al equilibrio.

La concentración de un compuesto en este punto se define como TGI (inhibición total del crecimiento).

Tabla 9: Actividad de Inhibición del Crecimiento (GI_{50}) de Algunos Compuestos de los Ejemplos sobre Células Sk-Br-3

Compuestos	GI_{50} (µM)	Compuestos	GI_{50} (µM)	Compuestos	GI_{50} (µM)
Ejemplo 4	0,148	Ejemplo 5	0,024	Ejemplo 7	0,213
Ejemplo 9	0,015	Ejemplo 10	0,006	Ejemplo 14	0,924
Ejemplo 16	0,036	Ejemplo 17	0,007	Ejemplo 19	0,063
Ejemplo 21	0,0041	Ejemplo 154	0,038	Ejemplo 138	0,0038
Ejemplo 139	0,0052	Ejemplo 140	0,022	Ejemplo 141	0,039
Ejemplo 142	0,117	Ejemplo 143	0,231	Ejemplo 144	0,202
Ejemplo 145	0,831	Ejemplo 146	0,823	Ejemplo 149	0,644
Ejemplo 150	0,011	Ejemplo 151	0,017	Ejemplo 152	0,019
Ejemplo 153	0,0068				

35

EJEMPLO BIOLÓGICO 8

Ensayo de inhibición del crecimiento de células SW620 (Ensayo SRB)

40 I. Materiales de ensayo

Estirpes celulares: SW620 (estirpes celulares de cáncer colorrectal humano);

SRB: disponible en Sigmaaldrich, número de artículo: S9012, número de lote: 047K3751. RT se conservó a la temperatura ambiente. Se formuló 0,4% (p/v) de solución de trabajo con 1% de ácido acético glacial. La solución

45 se conservó a 4 °C; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: L15 al 90% + FBS al 10%;

50 Pancreatina (se formuló una solución al 0,25% (p/v) con PBS, se añadieron 0,53 mM de EDTA a la formulación); PBS;

Tris;

Ácido acético glacial;

placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de ensayo

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivada normalmente. La solución de cultivo se succionó. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
2. Se succionó el PBS. Se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25% para infiltrar las células durante 30 s;
3. La pancreatina se succionó. La placa de cultivo se puso en una incubadora. Se realizó la digestión durante aproximadamente 1,5-2 min a 37 °C;
4. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa a la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con una micropipeta (1 ml) para dar una suspensión de células uniforme;
5. La suspensión celular se sometió a recuento. La suspensión se diluyó a $1,5 \times 10^5$ /ml. La suspensión resultante se desarrolló de manera uniforme en una placa a 15000 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante una noche en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. El día 2, a cada pocillo se le añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto y se incubó adicionalmente durante 91 h en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C;
6. La solución de cultivo se succionó. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de células fijadas con TCA que se diluyeron al 10%. La placa se mantuvo en el frigorífico durante 1 h a 4 °C.
7. Se succionó el líquido estacionario de TCA. Cada pocillo se lavó cinco veces con 150 µl de ddH₂O;
8. Después de que se limpiara el líquido estacionario, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;
9. A cada pocillo se le añadieron 60 µl de solución de tinción de SRB. El pocillo se tiñó durante 15 min a la temperatura ambiente;
10. La solución de tinción de SRB se succionó. Cada pocillo se lavó cinco veces con 150 µl de ácido acético glacial al 1%;
11. Después de que se limpiara la solución de tinción de SRB, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;
12. Se añadieron 100 µl de Tris 10 mM a cada pocillo, la placa se sometió a vibración para disolver la SRB;
13. Los valores de DO se determinaron a 570 nm.

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

To: valores de DO del contenido inicial de células cuando las células se desarrollaron en una placa;
 PC: valores de DO de las células después del crecimiento normal en pocillos de control sin compuesto;
 Ti: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con compuesto;
 NC: valores de referencia de DO de pocillos blanco sin compuesto ni células

(1) Si $T_i > T_o$, se demuestra que las células siguen creciendo después de añadir compuesto. Por lo tanto:

$$\text{Relación de células en pocillos de ensayo con respecto a pocillos normales (\% de crecimiento de células de control)} = (T_i - T_o) / (P_c - T_o) \times 100\%$$

La relación GI_{50} era la concentración de un compuesto en el punto del 50%.

(2) Si $T_i < T_o$, se demuestra que las células mueren gradualmente después de añadir compuesto. Por lo tanto:

$$\text{Relación entre células muertas y células inoculadas (\% de células muertas)} = (T_i - T_o) / (T_o - N_c) \times 100\%$$

LC_{50} era el punto de concentración de un compuesto cuando se alcanzó la mitad de la concentración inoculada de partida.

(3) Si $T_i = T_o$, se demuestra que, en presencia de un compuesto, tanto el crecimiento como la muerte de las células tendía al equilibrio.

La concentración de un compuesto en este punto se define como TGI (inhibición total del crecimiento).

Tabla 10: Actividad de Inhibición del Crecimiento (GI_{50}) de Algunos Compuestos de los Ejemplos sobre Células SW620

Compuestos	GI_{50} (µM)	Compuestos	GI_{50} (µM)	Compuestos	GI_{50} (µM)
Ejemplo 4	3,5	Ejemplo 5	1,68	Ejemplo 9	2,1
Ejemplo 21	1,78	Ejemplo 138	1,78	Ejemplo 139	1,9
Ejemplo 140	2,3	Ejemplo 141	1,4	Ejemplo 142	2,3

EJEMPLO BIOLÓGICO 9

Ensayo de inhibición del crecimiento de células CCRF-CEM/T (Ensayo de MTT)

I. Materiales de ensayo

Estirpes celulares: CCRF-CEM/T (células de leucemia linfocítica aguda humana);
MTT; compuestos antitumorales; DMSO

II. Reactivos y materiales consumibles

5

Medio de cultivo: 90% de RPMI-1640 + 10% de FBS;
PBS;
placa de cultivo celular de 96 pocillos;
solución de lisado triple: SDS al 10%, isobutanol al 5%, HCl 0,012 M.

10

III. Proceso de ensayo

1. Las células se cultivaron a una fase exponencial. Las células eran células en suspensión;
2. Las células se recogieron por centrifugación. Las células resultantes se resuspendieron en un medio de cultivo completo a una concentración deseada. La suspensión de células se puso en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 20000 células por pocillo. Se añadió un compuesto al pocillo de tal manera que el volumen final del sistema fue de 120 µl. El sistema se incubó adicionalmente durante 72 h en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C.
7. A cada pocillo se le añadieron 30 µl de solución de cultivo sin suero que contenía 2,5 mg/ml de MTT, y se incubó durante 3 h;
8. Se añadieron 150 µl de solución de lisado triple a cada pocillo y se dejaron disolver a temperatura ambiente;
9. Los valores de DO se determinaron a 570 nM.

IV. Resultados y tratamientos

25 1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

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

en donde:

30

PC: valores de DO de las células después del crecimiento normal en pocillos de control sin compuesto;
n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con compuesto;
NC: valores de referencia de DO de pocillos blanco sin compuesto ni células;
IC₅₀: Concentración de compuesto cuando la relación de inhibición era del 50 %. Los valores de IC₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

35

Tabla 11: Actividad Inhibidora del Crecimiento (IC₅₀) de Algunos Compuestos de los Ejemplos sobre Células CCRF-CEM/T

Compuestos	IC ₅₀ (µM)	Compuestos	IC ₅₀ (µM)	Compuestos	IC ₅₀ (µM)
Ejemplo 2	1,8	Ejemplo 4	5,8	Ejemplo 5	9
Ejemplo 158	1,1	Ejemplo 138	5,6	Ejemplo 139	1,4
Ejemplo 140	7,9	Ejemplo 141	9,1	Ejemplo 142	6,6
Ejemplo 150	3,76	Ejemplo 151	3,6		

40 EJEMPLO BIOLÓGICO 10

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

I. Materiales de ensayo

45

Estirpes celulares: Fadu (estirpes celulares de cáncer de cabeza y cuello humano);
MTT; compuestos antitumorales; DMSO

50 II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: 90% de EMEM + 10% de FBS;

55

Pancreatina (se formuló una solución al 0,25% (p/v) con PBS, se añadieron 0,53 mM de EDTA a la formulación);
PBS;
placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de ensayo

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivada normalmente;
- 5 2. La solución de cultivo se succionó. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
3. Se succionó el PBS. se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25% para infiltrar las células durante 1 min;
- 10 4. La pancreatina se succionó. La placa de cultivo se puso en una incubadora. Se realizó la digestión durante aproximadamente 5 min a 37 °C;
- 15 5. Se añadieron 4,5 ml de solución de cultivo completa a la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con una micropipeta (1 ml) para dar una suspensión de células uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos con 6000 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante una noche en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. El día 2, a cada pocillo se le añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto y se incubó adicionalmente durante 72 h en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C.
- 20 6. La solución de cultivo se succionó;
7. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía 0,5 mg/ml de MTT, y se incubó durante 3 h;
- 25 8. La solución de cultivo se succionó cuidadosamente;
9. Se añadieron 100 µl de DMSO a cada pocillo y se sometió a vibración para obtener la disolución;
10. Los valores de DO se determinaron a 490 nM.

30 IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

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

35 en donde:

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

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

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

45 IC₅₀: Concentración de compuesto cuando la relación de inhibición era del 50 %. Los valores de IC₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 12: Actividad Inhibidora del Crecimiento (IC₅₀) de Algunos Compuestos de los Ejemplos con Células Fadu

Compuestos	IC ₅₀ (nM)	Compuestos	IC ₅₀ (nM)	Compuestos	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 2	149	Ejemplo 4	331	Ejemplo 143	127
Ejemplo 7	474	Ejemplo 8	188	Ejemplo 9	219
Ejemplo 11	187	Ejemplo 12	202	Ejemplo 13	300
Ejemplo 15	260	Ejemplo 138	101	Ejemplo 139	201
Ejemplo 144	103	Ejemplo 145	194	Ejemplo 146	200
Ejemplo 149	163	Ejemplo 150	207	Ejemplo 151	244
Ejemplo 152	170	Ejemplo 153	231	Ejemplo 154	324
Ejemplo 142	115	Ejemplo 158	119		

EJEMPLO BIOLÓGICO 11

50

Ensayo de inhibición del crecimiento de células BxPc-3 (Ensayo de MTT)

I. Materiales de ensayo

55 Estirpes celulares: BxPC-3 (estirpes celulares de cáncer pancreático humano);

MTT; compuestos antitumorales; DMSO

II. Reactivos y materiales consumibles

5

Medio de cultivo: 90% de RPMI-1640 + 10% de FBS;

Pancreatina (se formuló una solución al 0,25% (p/v) con PBS, se añadieron 0,53 mM de EDTA a la formulación);

10

PBS;

placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de ensayo

15

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivada normalmente;

2. La solución de cultivo se succionó. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;

20

3. Se succionó el PBS. se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25% para infiltrar las células durante 1 min;

4. La pancreatina se succionó. La placa de cultivo se puso en una incubadora. Se realizó la digestión durante aproximadamente 5 min a 37 °C;

25

5. Se añadieron 4,5 ml de solución de cultivo completa a la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con una micropipeta (1 ml) para dar una suspensión de células uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos con 5000 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante una noche en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. El día 2, a cada pocillo se le añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto y se incubó adicionalmente durante 72 h en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C.

30

6. La solución de cultivo se succionó;

35

7. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía 0,5 mg/ml de MTT, y se incubó durante 3 h;

8. La solución de cultivo se succionó cuidadosamente;

40

9. Se añadieron 100 µl de DMSO a cada pocillo y se sometió a vibración para obtener la disolución;

10. Los valores de DO se determinaron a 490 nM.

IV. Resultados y tratamientos

45

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

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

en donde:

50

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

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

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

55

IC₅₀: Concentración de compuesto cuando la relación de inhibición era del 50 %. Los valores de IC₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 13: Actividad Inhibidora del Crecimiento (IC₅₀) de Algunos Compuestos de los Ejemplos sobre Células BxPc-3

Compuestos	IC ₅₀ (nM)	Compuestos	IC ₅₀ (nM)	Compuestos	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 131	306	Ejemplo 138	337	Ejemplo 139	188
Ejemplo 142	416				

EJEMPLO BIOLÓGICO 12

60

Ensayo de inhibición del crecimiento de células AsPC-1 (Ensayo de MTT)

I. Materiales de ensayo

Estirpes celulares: AsPC-1 (estirpes celulares de cáncer pancreático humano);
MTT; compuestos antitumorales; DMSO

5

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: 90% de RPMI-1640 + 10% de FBS;

10 Pancreatina (se formuló una solución al 0,25% (p/v) con PBS, se añadieron 0,53 mM de EDTA a la formulación);
PBS;

placa de cultivo de 96 pocillos

15

III. Proceso de ensayo

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivada normalmente;

20

2. La solución de cultivo se succionó. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;

3. Se succionó el PBS. se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25% para infiltrar las células durante 1 min;

25

4. La pancreatina se succionó. La placa de cultivo se puso en una incubadora. Se realizó la digestión durante aproximadamente 7,5 min a 37 °C;

30

5. Se añadieron 4,5 ml de solución de cultivo completa a la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con una micropipeta (1 ml) para dar una suspensión de células uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos con 8000 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante una noche en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. El día 2, a cada pocillo se le añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto y se incubó adicionalmente durante 72 h en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C.

35

6. La solución de cultivo se succionó;

7. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía 0,5 mg/ml de MTT, y se incubó durante 3 h;

40

8. La solución de cultivo se succionó cuidadosamente;

9. Se añadieron 100 µl de DMSO a cada pocillo y se sometió a vibración para obtener la disolución;

10. Los valores de DO se determinaron a 490 nM.

45

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

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

50

en donde:

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

55

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

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

60

IC₅₀: Concentración de compuesto cuando la relación de inhibición era del 50 %. Los valores de IC₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 14: Actividad Inhibidora del Crecimiento (IC₅₀) de Algunos Compuestos de los Ejemplos sobre Células AsPC-1

Compuestos	IC ₅₀ (μM)	Compuestos	IC ₅₀ (μM)	Compuestos	IC ₅₀ (μM)
Ejemplo 2	0,77	Ejemplo 4	1	Ejemplo 142	1,5
Ejemplo 150	0,895	Ejemplo 8	0,878	Ejemplo 9	0,458
Ejemplo 11	1,2	Ejemplo 12	1,2	Ejemplo 13	0,922
Ejemplo 14	1,4	Ejemplo 15	1,1	Ejemplo 16	0,81
Ejemplo 17	1	Ejemplo 19	0,621	Ejemplo 10	1
Ejemplo 138	1	Ejemplo 139	0,422		
Ejemplo 151	0,81	Ejemplo 158	0,44		

EJEMPLO BIOLÓGICO 13

5 Ensayo de inhibición del crecimiento de células SK-OV-3 (Ensayo MTT)

I. Materiales de ensayo

10 Estirpes celulares: SK-OV-3 (estirpes celulares de cáncer ovárico humano);
MTT; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

15 Medio de cultivo: 90% de 5A de McCoy + 10% de FBS;
Pancreatina (se formuló una solución al 0,25% (p/v) con PBS, se añadieron 0,53 mM de EDTA a la formulación);
PBS;
placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de ensayo

20

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivada normalmente;
2. La solución de cultivo se succionó. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
3. Se succionó el PBS. se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25% para infiltrar las células durante 1 min;
4. La pancreatina se succionó. La placa de cultivo se puso en una incubadora. Se realizó la digestión durante
25 aproximadamente 5 min a 37 °C;
5. Se añadieron 4,5 ml de solución de cultivo completa a la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se rasparon cuidadosamente con una micropipeta (1 ml) proporcionando una suspensión celular uniforme. La suspensión se puso en una placa de cultivo de células de 96 pocillos a 4000 células/100 μl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante una noche en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. El día 2, a cada pocillo se le añadieron
30 100 μl de solución de cultivo que comprendía un compuesto y se incubó adicionalmente durante 72 h en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C.
6. La solución de cultivo se succionó;
7. A cada pocillo se le añadieron 100 μl de solución de cultivo sin suero que contenía 0,5 mg/ml de MTT, y se incubó durante 3 h;
- 35 8. La solución de cultivo se succionó cuidadosamente;
9. Se añadieron 100 μl de DMSO a cada pocillo y se sometió a vibración para obtener la disolución;
10. Los valores de DO se determinaron a 490 nM.

IV. Resultados y tratamientos

40

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

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

45 en donde:

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

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

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

IC₅₀: Concentración de compuesto cuando la relación de inhibición era del 50 %. Los valores de IC₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

55

Tabla 15: Actividad de inhibición del crecimiento (IC₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos sobre células SK-

OV-3

Compuestos	IC ₅₀ (nM)	Compuestos	IC ₅₀ (nM)	Compuestos	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 2	331	Ejemplo 4	409	Ejemplo 5	195
Ejemplo 9	469	Ejemplo 138	457	Ejemplo 139	371
Ejemplo 140	286	Ejemplo 141	283	Ejemplo 142	553
Ejemplo 189	312				

EJEMPLO BIOLÓGICO 14

5 Ensayo de inhibición del crecimiento de células NCI-H358 (Ensayo MTT)

I. Materiales de ensayo

10 Estirpes celulares: NCI-H358 (estirpes celulares de cáncer de pulmón no microcítico humano);
 MTT; compuestos antitumorales; DMSO

II. Reactivos y materiales consumibles

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

III. Proceso de ensayo

- 25 1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivada normalmente;
 2. La solución de cultivo se succionó. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
 30 3. Se succionó el PBS. se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25% para infiltrar las células durante 1 min;
 4. La placa de cultivo se puso en una incubadora. Se realizó la digestión durante aproximadamente 5 min a 37 °C;
 5. Se añadieron 3 ml de solución de cultivo completa a la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se
 35 rasparon cuidadosamente con una micropipeta (1 ml) proporcionando una suspensión celular uniforme. La
 suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos con 10000 células/100 µl por pocillo. La placa
 de cultivo se incubó durante una noche en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. El día 2, a cada pocillo se le
 añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto y se incubó adicionalmente durante 72 h
 en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C.
 40 6. La solución de cultivo se succionó;
 7. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía 0,5 mg/ml de MTT, y se
 incubó durante 3 h;
 45 8. La solución de cultivo se succionó cuidadosamente;
 9. Se añadieron 100 µl de DMSO a cada pocillo y se sometió a vibración para obtener la disolución;
 10. Los valores de DO se determinaron a 490 nM.

50

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

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

en donde:

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

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

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

IC₅₀: Concentración de compuesto cuando la relación de inhibición era del 50 %. Los valores de IC₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 16: Actividad de inhibición del crecimiento (IC₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos sobre células NCI-H358

Compuestos	IC ₅₀ (nM)	Compuestos	IC ₅₀ (nM)	Compuestos	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 138	54	Ejemplo 153	78	Ejemplo 188	110

EJEMPLO BIOLÓGICO 15

Ensayo de inhibición del crecimiento de células NCI-H1650 (Ensayo de SRB)

I. Materiales de ensayo

1. Estirpes celulares: NCI-H1650 (estirpes celulares de cáncer de pulmón no microcítico humano);

2. SRB, se formuló una solución de trabajo al 0,4% (p/v) con un 1% de ácido acético glacial y se conservó a 4 °C; compuestos antitumorales; DMSO

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: 90% de RPMI1640 + 10% de FBS;

Pancreatina (se formuló una solución al 0,25% (p/v) con PBS, se añadieron 0,53 mM de EDTA a la formulación);

PBS;

Tris;

Ácido acético glacial;

placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de ensayo

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivada normalmente;

2. La solución de cultivo se succionó. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;

3. Se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25% a la placa para infiltrar las células;

4. La pancreatina se succionó. La placa de cultivo se puso en una incubadora. Se realizó la digestión durante aproximadamente 3 min a 37 °C;

5. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa a la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se rasparon cuidadosamente con una micropipeta (1 ml) proporcionando una suspensión unicelular uniforme. La suspensión se puso en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 6000 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante una noche en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. El día 2, a cada pocillo se le añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto y se incubó adicionalmente durante 72 h en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C;

6. La solución de cultivo se succionó. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de células fijadas con TCA que se diluyeron al 10%. La placa se mantuvo en el frigorífico durante 1 h a 4 °C.

7. Se succionó el líquido estacionario de TCA. Cada pocillo se lavó cinco veces con 150 µl de ddH₂O;

8. Después de que se limpiara el líquido estacionario, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;

9. A cada pocillo se le añadieron 60 µl de solución de tinción de SRB. El pocillo se tiñó durante 15 min a la temperatura ambiente;

10. La solución de tinción de SRB se succionó. Cada pocillo se lavó cinco veces con 150 µl de ácido acético glacial al 1%;

11. Después de que se limpiara la solución de tinción de SRB, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;

12. Se añadieron 100 µl de Tris 10 mM a cada pocillo, la placa se sometió a vibración para disolver la SRB;

13. Los valores de DO se determinaron a 570 nm.

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

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

5
en donde:

- 10 PC: valores de DO de las células después del crecimiento normal en pocillos de control sin compuesto;
n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con compuesto;
10 NC: valores de referencia de DO de pocillos blanco sin compuesto ni células;
IC₅₀: Concentración de compuesto cuando la relación de inhibición era del 50 %. Los valores de IC₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

15 Tabla 17: Actividad de inhibición del crecimiento (IC₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos sobre células NCI-H1650

Compuestos	IC ₅₀ (nM)	Compuestos	IC ₅₀ (nM)	Compuestos	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 9	636	Ejemplo 138	1100	Ejemplo 139	1130
Ejemplo 3	819	Ejemplo 158	760		

EJEMPLO BIOLÓGICO 16

Ensayo de inhibición del crecimiento de células MDA-MB-453 (Ensayo de SRB)

20 I. Materiales de ensayo

- Estirpes celulares: MDA-MB-453 (estirpes celulares de cáncer de mama humano);
25 SRB: se formuló una solución de trabajo al 0,4% (p/v) con un 1% de ácido acético glacial, conservada a 4 °C;
compuestos antitumorales; DMSO

II. Reactivos y materiales consumibles

- 30 Medio de cultivo: 90% de L15 + 10% de FBS;
Pancreatina (se formuló una solución al 0,25% (p/v) con PBS, se añadieron 0,53 mM de EDTA a la formulación);
PBS;
placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de ensayo

- 35 1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivada normalmente;
2. La solución de cultivo se succionó. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
3. Se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25% a la placa para infiltrar las células;
40 4. La pancreatina se succionó. La placa de cultivo se puso en una incubadora. Se realizó la digestión durante
aproximadamente 3 min a 37 °C;
5. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa a la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se
rasparon cuidadosamente con una micropipeta (1 ml) proporcionando una suspensión unicelular uniforme. La
suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos con 7000 células/100 µl por pocillo. La placa
de cultivo se incubó durante una noche en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. El día 2, a cada pocillo se le
45 añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto y se incubó adicionalmente durante 72 h
en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C;
6. La solución de cultivo se succionó. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de células fijadas con TCA que se
diluyeron al 10%. La placa se mantuvo en el frigorífico durante 1 h a 4 °C.
7. Se succionó el líquido estacionario de TCA. Cada pocillo se lavó con 150 µl de ddH₂O cinco veces;
50 8. Después de que se limpiara el líquido estacionario, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;
9. A cada pocillo se le añadieron 60 µl de solución de tinción de SRB. El pocillo se tiñó durante 15 min a la
temperatura ambiente;
10. La solución de tinción de SRB se succionó. Cada pocillo se lavó cinco veces con 150 µl de ácido acético glacial
al 1%;
55 11. Después de que se limpiara la solución de tinción de SRB, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;
12. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de Tris 10 mM. La placa se sometió a vibración para disolver la SRB;
13. Los valores de DO se determinaron a 570 nM.

IV. Resultados y tratamientos

60 1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

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

en donde:

- 5 PC: valores de DO de las células después del crecimiento normal en pocillos de control sin compuesto;
- n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con compuesto;
- NC: valores de referencia de DO de pocillos blanco sin compuesto ni células;
- IC₅₀: Concentración de compuesto cuando la relación de inhibición era del 50 %. Los valores de IC₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

10

Tabla 18: Actividad de inhibición del crecimiento (IC₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos sobre células MDA-MB-453

Compuestos	IC ₅₀ (nM)	Compuestos	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 5	505	Ejemplo 189	523

EJEMPLO BIOLÓGICO 17

15

Ensayo de Inhibición sobre EGFR-TK

I. Procedimientos Operacionales

- 20 1. Se diluyeron 2 mg/ml de PGT con PBS a 0,2 mg/ml. La solución resultante se añadió a una placa ELISA a 50 µl por pocillo. La placa se puso en un refrigerador a 4 °C y se recubrió durante una noche.
- 2. La solución de recubrimiento se desechó para detener el recubrimiento. La placa se lavó tres veces con PBS y después se agitó a sequedad.
- 25 3. La placa ELISA se puso en un frigorífico a 4 °C, se dejó que drenara el líquido y se dejó en reposo durante 2 h.
- 4. Las aguas madre de la solución acuosa de cada compuesto se diluyó con agua doblemente destilada hasta cuatro veces, es decir, hasta que se alcanzó una concentración deseable. Después, el compuesto se diluyó y se añadió al pocillo del ELISA correspondiente a 25 µl/pocillo.
- 5. Se diluyó una concentración 4 nM de solución de ATP con agua doblemente destilada hasta 50 veces y después se mezcló suficientemente. La solución resultante se añadió por separado a cada pocillo del ELISA a 25 µl por pocillo (excepto en el caso del control negativo).
- 30 6. Se diluyó la quinasa EGFR con 2×TKB hasta 800 veces. La solución se añadió a pocillos del ELISA con 50 µl por pocillo. Después, se inició la reacción enzimática. La placa del ELISA se puso inmediatamente en un microoscilador y se agitó para que se produjera la reacción durante 20 min a temperatura ambiente.
- 7. Se añadió un 2% de SDS al pocillo del ELISA para detener la reacción añadiendo 100 µl de SDS a cada pocillo.
- 35 8. La solución se mezcló suficientemente en el microoscilador como para conseguir una mezcla suficiente durante aproximadamente 5 min.
- 9. La solución de reacción se succionó. La placa se lavó cuatro veces con PBST. Después de agitar la placa a sequedad, se añadieron 0,25 µg/ml de anticuerpo de ratón anti-fosforilación de tirosina-HRP que se diluyó con solución de bloqueo (solución al 3% de BSA en PBST) a la placa a 100 µl por pocillo. La mezcla se hizo reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente.
- 40 10. La solución de reacción de anticuerpo se succionó. La placa se lavó cuatro veces con PBST. Después de agitar la placa a sequedad, se añadió sustrato de TMB peroxidasa a la placa a 100 µl/pocillo. La mezcla se hizo reaccionar en la oscuridad durante 15 min a temperatura ambiente.
- 11. Se añadieron 100 µl de H₂SO₄ 2 N a la placa para detener la reacción cromogénica. Después de eliminar las burbujas, se determinaron los valores de DO en el ELISA a 450 nm.
- 45 12. Fórmula para calcular el porcentaje de inhibición:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 - \frac{\text{Lectura del Lector de Infrarrojos (Fármaco)}}{\text{Lectura del Lector de Infrarrojos (Blanco)}} \times 100$$

- 50 En la tabla 1 se proporcionan los valores de EC₅₀ de algunos compuestos.

Tabla 19. Actividad de Inhibición (EC₅₀) de Algunos Compuestos de los Ejemplos sobre la fosforilación de EGFR-TK

Compuestos	EC ₅₀ (nM)	Compuestos	EC ₅₀ (nM)	Compuestos	EC ₅₀ (nM)
Ejemplo 4	42	Ejemplo 5	44	Ejemplo 9	135
Ejemplo 46	25	Ejemplo 138	110	Ejemplo 21	154

EJEMPLO BIOLÓGICO 18

55

Ensayo de Actividad de Inhibición sobre la Enzima Her2

I. Materiales de ensayo

1. Quinasa Her2, Cell Signaling Tech, n.º 7382, Lote 2, conservada a -80 °C;
2. Placa de Elisa, Nunc Maxisorp, 442404;
3. Los compuestos de ensayo y los compuestos de control se prepararon por los solicitantes;

5 II. Reactivos de Ensayo

1. PBS: NaCl 8 g/l, KCl 0,2 g/l, Na₂HPO₄ 2,9 g/l 12 H₂O, KH₂PO₄ 0,2 g/l;
2. PBST: PBS+0,05% (v/v) de Tween 20;
3. Líquido de contención: 3% de BSA en PBS;
- 10 4. Tampón HEPES (2x): HEPES 50 mM, MgCl₂ 20 mM, MnCl₂ 0,1 mM, Na₃VO₄ 0,2 mM, ajustado a un pH de 7,4 con NaOH;
5. PGT, Sigma, N.º Cat P0275): se prepararon 2 mg/ml de solución madre disolviendo PBS, conservada a -20 °C.
6. ATP: se preparó una concentración 4 nM de solución madre disolviendo ddH₂O, conservada a -20 °C;
7. Anti-fosforilación de tirosina-HRP: Invitrogen-037720, 0,5 mg/ml, conservada a 4 °C;
- 15 8. TMB: Cell Signaling Tech, N.º Cat. 7004L;
9. DTT: se preparó una concentración 2,5 M de solución madre con ddH₂O, conservada a -20 °C. Antes del uso, se añadió 2×tampón HEPES a la solución hasta alcanzar una concentración final de 1,25 mM.

III. Equipo de Ensayo

- 20 1. ELISA, Bio-Rad, Modelo-680;
2. Lavador de placas, Bio-Rad, Modelo-1575;
3. Frigorífico de 4 °C, Frestech, Modelo-BCD-213KC;
4. Microoscilador, Shanghai Yarong Biochemisty Instrument Plant, Modelo MM-I;
- 25 5. Frigorífico de -80 °C, Haier, Modelo DW-86L386.

IV. Proceso de ensayo

- 30 1. Se diluyeron 2 mg/ml de PGT con PBS a 0,2 mg/ml. Se añadieron 60 µl de la solución resultante a cada pocillo. La placa del ELISA se puso en un frigorífico de 4 °C y se recubrió durante una noche;
2. La solución de recubrimiento se desechó para detener el recubrimiento. La placa se lavó cuatro veces con PBS y después se agitó a sequedad;
3. La placa ELISA se puso en un frigorífico a 4 °C, se dejó que drenara el líquido y se dejó en reposo durante 3 h.
- 35 4. Se diluyó una concentración 2 nM de solución acuosa de cada compuesto con ddH₂O a una concentración deseable. Después, la solución se añadió al pocillo del ELISA correspondiente a 25 µl/pocillo;
5. Se diluyó una concentración 2 nM de solución de ATP con ddH₂O 25 veces y después se mezcló suficientemente. La solución resultante añadió por separado a cada pocillo del ELISA a 25 µl por pocillo (en el control negativo se añadieron 25 µl de ddH₂O);
- 40 6. Se diluyó quinasa Her2 con 2×TKB 800 veces. La solución resultante se añadió al pocillo del ELISA a 50 µl por pocillo. Después, se inició la reacción enzimática. Además, la placa del ELISA se puso inmediatamente en un microoscilador. La reacción se realizó durante 8 min a una temperatura de 4 °C;
7. Se añadió un 2% de SDS al pocillo del ELISA para detener la reacción añadiendo 100 µl de SDS a cada pocillo. La solución se mezcló suficientemente en el microoscilador como para conseguir una mezcla suficiente durante aproximadamente 5 min;
- 45 8. La solución de reacción se succionó. La placa se lavó cuatro veces con PBST. Después de agitar la placa a sequedad, se añadieron a la placa 0,25 µg/ml de anticuerpo de ratón anti-fosforilación de tirosina-HRP que se había diluido con líquido diluyó con líquido de contención a 100 µl por pocillo y después se dejaron reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente.
- 50 9. La solución de reacción de anticuerpo se succionó. La placa se lavó seis veces con PBST. Después de agitar la placa a sequedad, se añadió sustrato de TMB peroxidasa a la placa a 100 µl/pocillo y después se dejó reaccionar en la oscuridad durante 15 min a temperatura ambiente;
10. Se añadieron 100 µl de H₂SO₄ 2 N a la solución para detener la reacción cromogénica. Después de eliminar las burbujas, la solución se midió en el ELISA a 450 nm.

55 V. Método de Procesamiento de Datos

Los valores de DO se convirtieron en relaciones de inhibición relativas según la siguiente fórmula:

$$60 \quad \text{Relación de inhibición relativa} = [1 - (\text{valores del experimento} - \text{valores medios de NC}) / (\text{valores medios de PC} - \text{valores medios de NC})] \times 100\%$$

en donde:

- 65 PC: grupo de células que crecen normalmente en los pocillos de control sin compuesto;
- NC: grupo blanco sin compuesto y células.

La actividad de inhibición de algunos compuestos sobre Her-2 se midió como se indica en la tabla 2.

Tabla 20: Actividad de Inhibición (EC₅₀) de Algunos Compuestos sobre Her-2

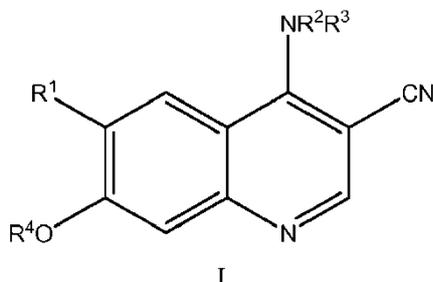
Compuestos	EC ₅₀ (nM)	Compuestos	EC ₅₀ (nM)	Compuestos	EC ₅₀ (nM)
Ejemplo 4	161	Ejemplo 5	96	Ejemplo 9	221
Ejemplo 21	234	Ejemplo 42	291	Ejemplo 138	244
Ejemplo 140	110				

5

En vista de lo anterior, los compuestos de la invención tienen una excelente actividad de inhibición sobre la tirosina quinasa de receptores, especialmente de la familia erbB, más especialmente EGFR y Her 2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de un tumor en un mamífero,



en donde:

10

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

cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo C₇-C₂₄, arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquilo C₇-C₂₄, heteroaralquilo C₆-C₂₄, ariloxi C₆-C₁₈ y heteroariloxi C₅-C₁₈ y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona entre el grupo que

15 consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilacilamino C₆-C₁₈, arilsulfonilamino C₆-C₁₈, heteroarilacilamino C₅-C₁₈, cicloalquilacilamino C₃-C₁₀, arilaminoacilo C₆-C₁₈, aralquilo C₇-C₂₄, heteroaralquilo C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈;

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

20 y

R⁴ es heterociclilo C₃-C₁₈ sustituido o sin sustituir o heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir; y

en donde el tumor se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, osteosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma y otro sarcoma; tumor de seno; cánceres de uréter, vejiga, próstata y de otro sistema urogenital; cáncer de esófago; cáncer de hígado;

25 cáncer de riñón; cáncer endocrino; cáncer de piel; melanoma; y cáncer de cerebro o del sistema nervioso central (SNC; glioma).

2. El compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es tetrahydrofuranoílo.

30

3. El compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2,

35 en donde:

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

40 uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona entre el grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquilo C₇-C₂₄, heteroaralquilo C₆-C₂₄, ariloxi C₆-C₁₈ y heteroariloxi C₅-C₁₈ y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilacilamino C₆-C₁₈, arilsulfonilamino C₆-C₁₈, heteroarilacilamino C₅-C₁₈, cicloalquilacilamino C₃-C₁₀, arilaminoacilo C₆-C₁₈, aralquilo C₇-C₂₄, heteroaralquilo C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈.

45

4. El compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3,

en donde:

50

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

uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona entre el grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄ y arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquilo C₇-C₂₄, ariloxi C₆-C₁₈, heteroariloxi C₅-C₁₈ y heteroaralquilo C₆-C₂₄.

55

5. El compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

5

R¹ es alquenilacilamino C₂-C₆; y uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona entre el grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄ y arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquilo C₇-C₂₄ y heteroaralquilo C₆-C₂₄.

10

6. El compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde:

15 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en 4-(dimetilamino)-but-2-enamido, 4-(dietilamino)-but-2-enamido, 4-(piperidin-1-il)-but-2-enamido, 4-(morfolin-4-il)-but-2-enamido, 4-(*tert*-butilamino)-but-2-enamido, 4-(bencilamino)-but-2-enamido, 4-(N-metilbencilamino)-but-2-enamido, 4-(6-hidroxihexilamino)-but-2-enamido, 4-(2-metoxietilamino)-but-2-enamido, 2-(piperidin-4-ilideno)acetamido, 2-(1-metilpiperidin-4-ilideno)acetamido, 2-(1-etilpiperidin-4-ilideno)acetamida, 2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilideno)acetamido, 4-(dietanolamino)-but-2-enamido, 4-(N-metilmtoxietilamino)-but-2-enamido, 4-(N-metiletanolamino)-but-2-enamido, 4-(dimetoxietilamino)-but-2-enamido, 4-(N-metil-6-amino-1-hexanolil)-but-2-enamido, acrilamido, but-2-enamido, 3-metil-but-2-enamido y 2-(pirrolidin-3-ilideno)acetamido.

7. El compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde:

30 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilacilamino C₁-C₆, alquenilacilamino C₂-C₆ y arilacilamino C₆-C₁₈; y uno de R² y R³ es H, mientras que el otro es arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, heteroaralquilo C₆-C₂₄, alquinilo C₂-C₆ y aralquilo C₇-C₂₄.

35 8. El compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde:

40 R¹ es alquenilacilamino C₂-C₆; y R² y R³ junto con átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo C₃-C₁₈ sustituido o sin sustituir.

9. El compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

R¹ es 2-(piperidin-4-ilideno)acetamida.

10. El compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

55 R¹ es alquenilacilamino C₂-C₆; uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquilo C₇-C₂₄ y arilo C₆-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄ y arilo C₆-C₁₈; y R⁴ es hexahidropiridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆;

60

en donde se aplica opcionalmente uno de los siguientes (a) o (b):

(a) R¹ es 2-(piperidin-4-ilideno)acetamida; y

65 uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el

grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo es aralquiloxi C₇-C₂₄;

(b) R¹ es 2-(pirrolidin-3-ilideno)acetamido; y

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

11. El compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R¹ es alquenilacilamino C₂-C₆;

15 uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en donde un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈; y R⁴ es piridinilo;

20 en donde se aplica opcionalmente uno de los siguientes (a), (b) o (c):

(a) R¹ es 2-(piperidin-4-ilideno)acetamido; y

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

(b) R¹ es 2-(pirrolidin-3-ilideno)acetamido; y

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

(c) R¹ es 4-(dietilamino)-but-2-enamido; y

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

12. El compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1,

35 en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

(E)-4-bromo-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)but-2-enamida;

40 (E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

clorhidrato de (E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

45 (E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(benciloxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(3-bromofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(2-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

50 (E)-N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(2-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(3-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

55 (E)-N-(4-(4-(benciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(2-cianobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

60 (E)-N-(4-(4-(4-*terc*-butilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(3-cianobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

65 (E)-N-(4-(4-(4-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

- (E)-N-(4-(4-(2-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
 (E)-N-(4-(4-(3-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
 5 (E)-N-(4-(4-(4-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
 (E)-N-3-ciano-4-((R)-1-fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
 (E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
 10 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)acrilamida;
 (E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)but-2-enamida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-3-metilbut-2-enamida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)propiolamida;
 15 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)propionamida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)acetamida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)benzamida;
 4-(2-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il-amino)-2-oxoetilideno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 20 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(1-etilpiperidin-4-ilideno)acetamida;
 25 2-(1-bencilpiperidin-4-ilideno)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)acetamida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilideno)acetamida;
 30 2-(4-(2-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il-amino)-2-oxoetilideno)piperidin-1-il)acetato de metilo;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(1-isopropilpiperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(1-(2-hidroxi)etil)piperidin-4-ilideno)acetamida;
 35 (E/Z)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(pirrolidin-3-ilideno)acetamida;
 N¹-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-N⁴-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etil)fumaramida;
 40 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(1-(2-(2-hidroxi)etoxi)etilamino)acetil)piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 45 N-(3-ciano-4-(3-etilfenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(3-bromofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(4-(2-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 50 N-(4-(4-(4-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(4-(2-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 55 N-(4-(4-(3-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(4-(4-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(4-(2-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 60 N-(4-(4-(3-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(4-(4-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 65 N-(4-(4-(2-metoxibenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-

- ilideno)acetamida;
 N-(4-(4-(3-metoxibenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 5 N-(4-(4-(4-metoxibenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(4-(2-cianobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(4-(3-cianobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 10 N-(4-(4-(4-cianobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(4-(4-*tert*-butilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(4-(benciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 15 N-(4-(4-(2-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(4-(3-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 20 N-(4-(4-(4-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(3-ciano-4-((S)-1-feniletilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(3-ciano-4-((R)-1-feniletilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 25 N-(4-(1-bencil-1H-indol-5-il-amino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(1-(3-cianobencil)-1H-indol-5-il-amino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(1-(3-metoxibencil)-1H-indol-5-il-amino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 30 N-(4-(1-(3-clorobencil)-1H-indol-5-il-amino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(3-ciano-4-(indolin-1-il)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(6-cloroindolin-1-il)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 35 N-(3-ciano-4-(6-fluoroindolin-1-il)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(4-cloroindolin-1-il)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(3-ciano-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(3-ciano-4-(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 40 N-(3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)-4-(7-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(4-(6-(benciloxi)indolin-1-il)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 1-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-ilideno)acetamido)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il)-indolina-2-carboxilato de metilo;
 N-(3-ciano-4-(2-(hidroximetil)indolin-1-il)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 45 N-(4-(6-(1H-pirrol-1-il)indolin-1-il)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(3-ciano-4-(octahidroindol-1-il)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(3-ciano-4-(pirimidin-2-il-amino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(2-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-ilideno)acetamido)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)pirimidin-5-il)benzamida;
 50 N-(2-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-ilideno)acetamido)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)pirimidin-5-il)-4-(dimetilamino)benzamida;
 N-(3-ciano-4-(5-(fenilsulfonamido)pirimidin-2-il-amino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 N-(5-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-ilideno)acetamido)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)pirimidin-2-il)benzamida;
 55 N-(5-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-ilideno)acetamido)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)pirimidin-2-il)furan-2-carboxamida;
 N-(5-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-ilideno)acetamido)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)pirimidin-2-il)tiofeno-2-carboxamida;
 60 N-(5-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-ilideno)acetamido)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)pirimidin-2-il)ciclohexilcarboxamida;
 5-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-ilideno)acetamido)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-carboxamida;
 N-(3-ciano-4-(piridin-2-il-amino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
 65 6-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-ilideno)acetamido)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)-N-(4-

- metoxifenil)nicotinamida;
- N-(3-ciano-4-(piridin-3-il-amino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(3-ciano-4-(piridin-4-il-amino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- 5 N-(4-(6-(benciloxi)piridin-3-il-amino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(3-ciano-4-(pirazin-2-il-amino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- 10 N-(4-(4-(benciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(4-(4-(2-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(4-(4-(3-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- 15 N-(4-(4-(4-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(4-(4-(4-bromobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- 20 N-(4-(4-(4-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(4-(4-(4-metoxibenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(4-(4-(4-cianobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- 25 N-(4-(4-(4-etilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(4-(4-(4-etoxibenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- 30 N-(3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)-4-(piridin-2-il-amino)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)-4-(piridin-3-il-amino)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)-4-(piridin-4-il-amino)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(4-(6-(benciloxi)piridin-3-il-amino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- 35 N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-(piridin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(piridin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(3-ciano-4-(4-fenoxifenilamino)-7-(piridin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(4-(4-(benciloxi)fenilamino)-3-ciano-7-(piridin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- 40 N-(4-(4-(2-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(piridin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(4-(4-(4-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(piridin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(4-(4-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)-3-ciano-7-(piridin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- 45 N-(4-(4-(3-cianobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(piridin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(3-ciano-4-(piridin-2-il-amino)-7-(piridin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(3-ciano-7-(piridin-4-il-oxi)-4-(pirimidin-2-il-amino)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(4-(6-(benciloxi)piridin-3-il-amino)-3-ciano-7-(piridin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- 50 N-(4-(6-(3-clorobenciloxi)piridin-3-il-amino)-3-ciano-7-(piridin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(3-ciano-4-(6-(fenoxipiridin-3-il-amino)-7-(piridin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(piridin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-ilideno)acetamida;
- (E/Z)-N-(3-ciano-4-(6-(fenoxipiridin-3-il-amino)-7-(piridin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(pirrolidin-3-ilideno)acetamida;
- 55 (E/Z)-N-(3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)-4-(6-(fenoxipiridin-3-il-amino)quinolin-6-il)-2-(pirrolidin-3-ilideno)acetamida;
- (E/Z)-N-(3-ciano-4-(6-(fenoxipiridin-3-il-amino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(pirrolidin-3-ilideno)acetamida;
- 4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-6-(piperidin-1-il)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-3-carbonitrilo;
- 60 (S,E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
- (R,E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
- (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
- 65 (R,E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

- enamida;
- (E/Z)-N-(4-(3-bromofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
- (E/Z)-N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
- 5 (S,E/Z)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dietilamino)-but-2-enamida;
- (S,E/Z)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(piperidin-1-il)-but-2-enamida;
- (S,E/Z)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(morfolin-4-il)-but-2-enamida;
- (S,E/Z)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dietilamino)-but-2-enamida;
- 10 (S,E/Z)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(piperidin-1-il)-but-2-enamida;
- (S,E/Z)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(morfolin-4-il)-but-2-enamida;
- (S,E/Z)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(2-metoxietilamino)-but-2-enamida;
- 15 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dietanolamino)-but-2-enamida
- (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metilmetoxietilamino)-but-2-enamida;
- (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metiletanolamino)-but-2-enamida;
- 20 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetoxietilamino)-but-2-enamida;
- (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metil-6-amino-1-hexanolil)-but-2-enamida;
- 25 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dietanolamino)-but-2-enamida;
- (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metilmetoxietilamino)-but-2-enamida;
- (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metiletanolamino)-but-2-enamida;
- 30 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetoxietilamino)-but-2-enamida;
- (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metil-6-amino-1-hexanolil)-but-2-enamida;
- 35 (S,E)-N-(3-ciano-4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dietanolamino)-but-2-enamida;
- (S,E)-N-(3-ciano-4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metilmetoxietilamino)-but-2-enamida;
- (S,E)-N-(3-ciano-4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metiletanolamino)-but-2-enamida;
- 40 (S,E)-N-(3-ciano-4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetoxietilamino)-but-2-enamida;
- (S,E)-N-(3-ciano-4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metil-6-amino-1-hexanolil)-but-2-enamida;
- 45 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dietanolamino)-but-2-enamida;
- (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metilmetoxietilamino)-but-2-enamida;
- (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metiletanolamino)-but-2-enamida;
- 50 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetoxietilamino)-but-2-enamida; y
- (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metil-6-amino-1-hexanolil)-but-2-enamida.
- 55

13. El compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el mamífero es un ser humano.