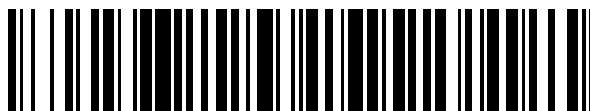


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 798 150**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 215/54</b>	(2006.01) <b>A61P 35/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01) <b>A61P 37/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01) <b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4709</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/02</b>	(2006.01)	
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 35/02</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2014** **E 18185739 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020** **EP 3415501**

54 Título: **Derivado de quinolina**

30 Prioridad:

**24.07.2013 JP 2013153350**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.12.2020**

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**INUKAI, TAKAYUKI;**  
**TAKEUCHI, JUN y**  
**YASUHIRO, TOMOKO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

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

ES 2 798 150 T3

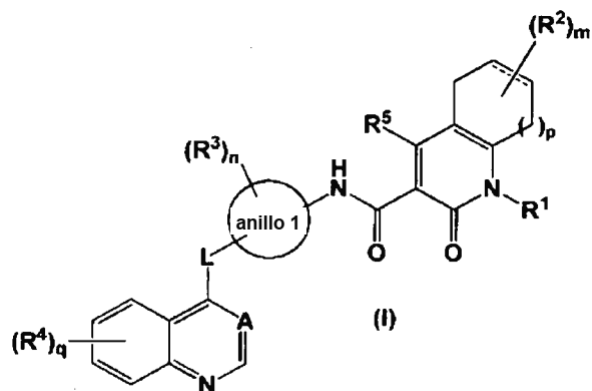
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivado de quinolina

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general (I):



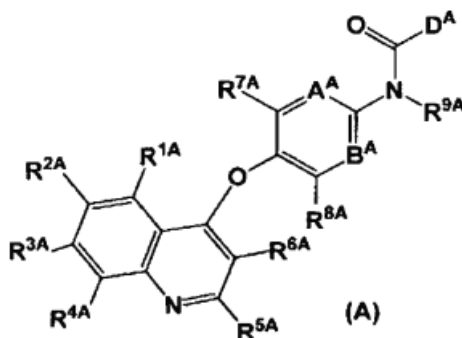
10 en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se indican a continuación, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo (a partir de ahora en el presente documento, también abreviado como el compuesto de la presente invención).

15 [Antecedentes de la técnica]

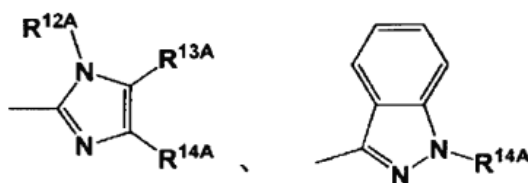
Axl (conocido también como: UFO, ARK, Tyro7) es un receptor de la tirosina quinasa que pertenece a la familia TAM (Axl, Mer y Tyro3) clonado a partir de células tumorales. Gas6 (proteína 6 específica de detención del crecimiento) clonada como un gen expresado específicamente en el momento de la detención de la proliferación celular se conoce como ligando de Axl. Axl activado mediante unión de Gas6 transfiere una señal mediante fosforilación. Debido a que la señal activa una ruta Erk1/2 o una ruta PI3K/Akt, se sabe que la activación de Axl está implicada en las dolencias patológicas de cánceres, enfermedades del sistema inmunitario, enfermedades del sistema circulatorio, y similares (véase, Bibliografía no de patente 1).

25 En particular, es bien conocida la relación entre Axl y diversos tipos de cánceres. Por ejemplo, se sabe que la expresión de Axl está implicada en la metástasis y el pronóstico del cáncer de mama (véase, Bibliografía no de patente 2), y que Axl está implicado en las dolencias patológicas de la leucemia mieloide aguda (LMA) (véase Bibliografía no de patente 3). Por lo tanto, se considera que los compuestos que inhiben la activación de Axl son útiles para el tratamiento de diversos tipos de cánceres, enfermedades del sistema inmunitario, y enfermedades del sistema circulatorio.

De esa manera, como técnica anterior del compuesto de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula general (A):

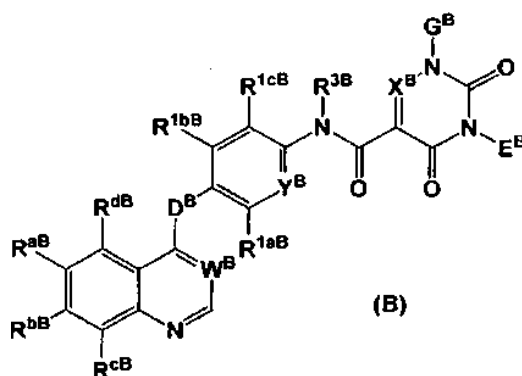


35 (en la que A<sup>A</sup> representa C-R<sup>10A</sup> y N; B<sup>A</sup> representa C-R<sup>11A</sup> y N; D<sup>A</sup> representa heterociclos de las siguientes fórmulas generales, y similares.



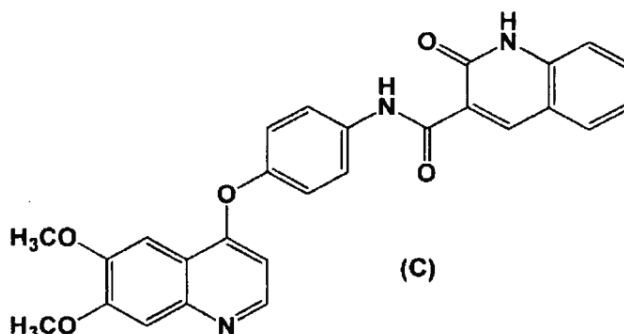
(en la que  $R^{1A}$ ,  $R^{4A}$ , y  $R^{88A}$  son independientemente -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, o similares;  $R^{2A}$  y  $R^{3A}$  son independientemente -R<sup>88A</sup> o similares;  $R^{5A}$  y  $R^{6A}$  pueden ser iguales entre sí o diferentes entre sí, y representan -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, o similares;  $R^{7A}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{10A}$ , y  $R^{11A}$  pueden ser iguales entre sí o diferentes entre sí, y representan -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, o similares;  $R^{9A}$  representa -H o similares;  $R^{12A}$  representa -CN, fenilo, o similares;  $R^{13A}$  representa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, o similares;  $R^{14A}$  representa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, o similares (donde se extraen las definiciones de los grupos)) se sabe que son un inhibidor Axl (véase, Bibliografía no de patente 1).

Además, un compuesto representado por la fórmula general (B):



(en la que  $E^B$  y  $G^B$  son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con uno a seis  $R^{19B}$ , un grupo arilo C6-11 opcionalmente sustituido con uno a seis  $R^{19B}$  o similares;  $X^B$  representa N o C- $R^{1dB}$ ;  $D^B$  representa -O-, -S-, -NH- o similares;  $W^B$  representa CH o N;  $R^{aB}$ ,  $R^{bB}$ ,  $R^{cB}$ ,  $R^{dB}$ ,  $R^{1aB}$ ,  $R^{1cB}$ ,  $R^{1dB}$  y  $R^{4B}$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, -OR<sup>110B</sup>, o similares;  $R^{19B}$  representa un átomo de halógeno, -CN, o similares; y  $R^{110B}$  representa un átomo de hidrógeno, se sabe que un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con uno a seis  $R^{129B}$  (donde se extraen las definiciones de los grupos) es un inhibidor de Axl (véase la Bibliografía de patente 2).

Por otro lado, un compuesto que tiene un esqueleto de quinolina y representado por la siguiente fórmula general (C):

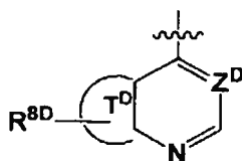


se sabe que tiene una actividad inhibitora de ASK1, y es un agente para prevenir y/o tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (véase la Bibliografía de patentes 3).

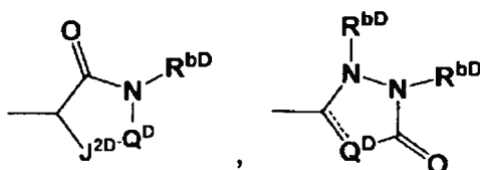
Además, un compuesto representado por la fórmula general (D):



(en la que  $R^D$  representa

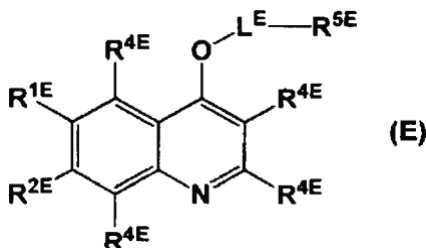


5 o similares; T<sup>D</sup> representa fenilo o similares; Z<sup>D</sup> representa N o CR<sup>7D</sup>; W<sup>D</sup> representa un fenilo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido o similares; X<sup>D</sup> representa O, S, S(=O), o similares; Y<sup>D</sup> representa -NR<sup>aD</sup> C(=O)-(CR<sup>3D</sup>R<sup>4D</sup>)<sub>p</sub> - o similares; R<sup>aD</sup> representa, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o similares; y R<sup>1D</sup> representa



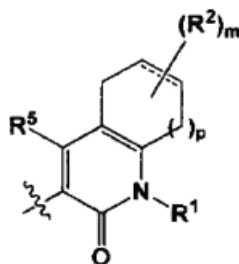
10 o similares; J<sup>2D</sup> representa O o CR<sup>4aD</sup>R<sup>4aD</sup>; Q<sup>D</sup> representa una cadena de alquilo de 1 a 5 miembros saturada o parcialmente insaturada o similares; R<sup>1D</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido o puede condensarse con un heterociclo de 5 a 6 opcionalmente sustituido; R<sup>3D</sup> y R<sup>4D</sup> representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, o similares; R<sup>4aD</sup> está ausente o representa un átomo de hidrógeno, se sabe que un átomo de halógeno, o similares (donde se extraen las definiciones de los grupos) es un inhibidor c-Met (véase la Bibliografía de patentes 4).

Además, un compuesto representado por la fórmula general (E):



20 (en la que R<sup>1E</sup>, R<sup>2E</sup> y R<sup>4E</sup> independientemente representa H, F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>10E</sup>, alquilo C1-C12, o similares; L<sup>E</sup> representa un anillo de carbono C3-C12, arilo C6-C20, o similares; R<sup>5E</sup> representa -C(=Y<sup>E</sup>)R<sup>13E</sup>, -C(=Y<sup>E</sup>)R<sup>10E</sup>R<sup>13E</sup>, -NR<sup>10E</sup>C(=Y<sup>E</sup>)R<sup>13E</sup>, o similares; R<sup>10E</sup> representa H, alquilo C1-C12, un anillo de carbono C3-C12, un heterociclo C2-C20, o similares; R<sup>13E</sup> representa H, alquilo C1-C6, o similares; e Y<sup>E</sup> representa O o S (donde se extraen las definiciones de los grupos)) se sabe que es un inhibidor c-Met (véase la Bibliografía de patentes 5).

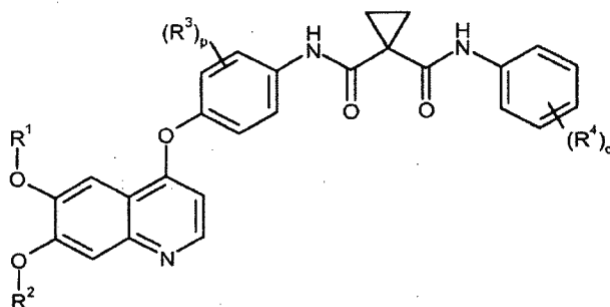
30 Sin embargo, cualquiera de las bibliografías de la técnica anterior no sugiere ni menciona que un derivado de quinolina en forma de un compuesto de la presente invención, que tiene una estructura bicíclica en la que un anillo de carbono saturado que está condensado con un anillo de piridona, representado por la fórmula estructural siguiente



35 tiene una actividad inhibidora de Axl significativa.

La bibliografía de patente 6 divulga métodos para tratar el cáncer que comprenden administrar a un paciente cantidades terapéuticamente eficaces de:

40 a) un compuesto de fórmula A:



A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y

5

b) un inhibidor de erbB que inhibe un receptor erbB-1 o erbB-2 o erb-3 o una combinación de los mismos, en donde,

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> es Cl o F;

15

R<sup>4</sup> es Cl o F;

cada R<sup>5</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo morfolino, piperidinilo o pirazinilo;

20

n es 2, 3 o 4;

p es 0 o 1 y

q es 0, 1 o 2.

25

**[Bibliografías de la técnica anterior]**

[Bibliografías de patentes]

30 [Bibliografía de patentes 1] documento WO2012/028332

[Bibliografía de patentes 2] documento WO2013/074633

[Bibliografía de patentes 3] documento WO2012/011548

[Bibliografía de patentes 4] documento WO2006/116713

[Bibliografía de patentes 5] documento WO2007/146824

35 [Bibliografía de patentes 6] documento WO2009/137429

[Bibliografía no de patentes]

[Bibliografía no de patentes 1] Clinical Science, Vol. 122, p. 361-368, 2012

40 [Bibliografía no de patentes 2] Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America, Vol. 107, n.º 3, p. 1124-1129, 2010

[Bibliografía no de patentes 3] Blood, Vol. 121, p. 2064-2073, 2013

**[Sumario de la invención]**

45

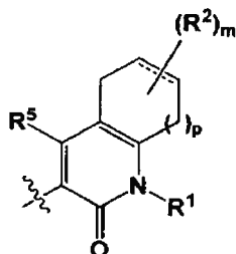
**[Problema técnico]**

Un problema que se va a resolver por la presente invención es encontrar un compuesto que tenga una actividad inhibidora de Axl, que sea útil para el tratamiento del cáncer tal como LMA, y para proporcionar el compuesto como productos farmacéuticos cuyos efectos secundarios se reducen.

50

**[Solución al Problema]**

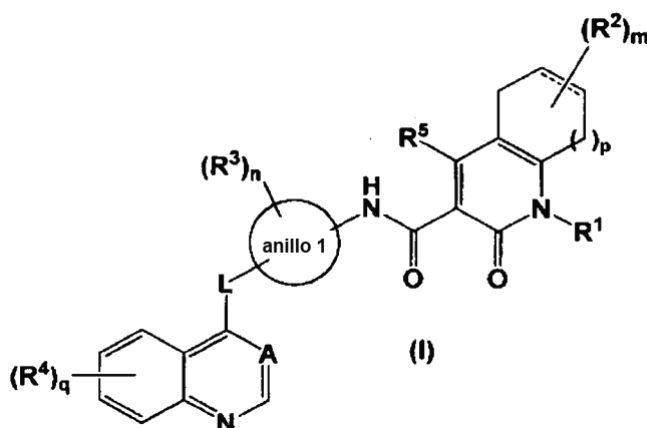
5 A fin de resolver el problema anteriormente mencionado, los inventores de la presente invención han estudiado a fondo un compuesto que inhibe fuertemente Axl. Como resultado, sorprendentemente, los inventores han encontrado que una estructura bicíclica, en la que un anillo de carbono saturado está condensado a un anillo de piridona, representado por la fórmula estructural siguiente:



10 mejora la actividad inhibidora de Axl y han completado la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a:

15 [1] un compuesto representado por la fórmula general (1)



20 en donde R<sup>1</sup> representa (1) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R<sup>11</sup>, (2) un anillo de carbono C3-7 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R<sup>12</sup> o (3) un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a cinco R<sup>13</sup>, en donde cuando el grupo alquilo C1-8 representado por R<sup>1</sup> es un grupo alquilo ramificado, el grupo alquilo C1-3 ramificado del mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono unido al mismo, opcionalmente forma un anillo de carbono C3-7 saturado,

25 R<sup>2</sup> representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo oxo, (5) un grupo -OR<sup>21</sup> o (6) un grupo NR<sup>22</sup>,

R<sup>3</sup> representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un átomo de halógeno o (3) un grupo haloalquilo C1-4,

30 R<sup>4</sup> representa (1) un grupo alcoxi C1-4, (2) un grupo haloalquilo C1-4, (3) un grupo -OR<sup>41</sup>, (4) un grupo alquilo C1-4, (5) un grupo alquenoiloxi C2-4 o (6) un grupo alquinoiloxi C2-4,

R<sup>5</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un átomo de halógeno, (4) un grupo haloalquilo C1-4 o (5) un grupo -OR<sup>21</sup>,

R<sup>11</sup> representa (1) un grupo -OR<sup>101</sup>, (2) un grupo SO<sub>2</sub>R<sup>102</sup>, (3) un grupo NR<sup>103</sup>R<sup>104</sup> o (4) un anillo de carbono C3-7 opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de halógeno,

35 R<sup>12</sup> representa (1) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o (2) un átomo de halógeno,

R<sup>13</sup> representa (1) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o (2) un átomo de halógeno,

R<sup>21</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

40 R<sup>22</sup> representa (1) un grupo hidroxilo o (2) un grupo alcoxi C1-4,

R<sup>41</sup> representa

(1) un átomo de hidrógeno;

(2) un grupo alquilo C1-8 sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) grupo cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un grupo alquilo C1-4, (ii) un grupo haloalquilo C1-4 y (iii) un átomo de halógeno, (b)  $\text{NR}^{401}\text{R}^{402}$ , (c) un grupo hidroxilo y (d) un grupo  $\text{SO}_2\text{R}^{403}$ ,

(3) un grupo alqueno C2-8 sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) grupo cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un grupo alquilo C1-4, (ii) un grupo haloalquilo C1-4 y (iii) un átomo de halógeno, (b)  $\text{NR}^{401}\text{R}^{402}$ , (c) un grupo hidroxilo y (d) un grupo  $\text{SO}_2\text{R}^{403}$  o

(4) un grupo alquino C2-8 sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) grupo cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un grupo alquilo C1-4, (ii) un grupo haloalquilo C1-4 y (iii) un átomo de halógeno, (b)  $\text{NR}^{401}\text{R}^{402}$ , (c) un grupo hidroxilo y (d) un grupo  $\text{SO}_2\text{R}^{403}$ ,

$\text{R}^{101}$  representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

$\text{R}^{102}$  representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

cada uno de  $\text{R}^{103}$  y  $\text{R}^{104}$  representa independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

cada uno de  $\text{R}^{401}$  y  $\text{R}^{402}$  representa independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

$\text{R}^{403}$  representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

A representa (1) CH o (2) un átomo de nitrógeno,

L representa (1) -O-, (2) -NH-, (3) -C(O)-, (4) - $\text{CR}^6\text{R}^7$ -, (5) -S-, (6) -S(O)- o (7) -S(O)<sub>2</sub>-,

cada uno de  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  representa independientemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo alquilo C1-4, (4) un grupo hidroxilo o (5)  $\text{NH}_2$ ,

anillo 1 representa benceno o piridina,



representa un enlace sencillo o un doble enlace,

m es un número entero de 0 a 5,

n es un número entero de 0 a 5,

p es un número entero de 0 a 2,

q es un número entero de 0 a 4,

cuando m es dos o más, una pluralidad de  $\text{R}^2$  pueden ser iguales o diferentes entre sí y cuando dos  $\text{R}^2$  representan un grupo alquilo C1-3 y están en el mismo átomo de carbono, los  $\text{R}^2$ , junto con un átomo de carbono unido a los mismos, pueden formar un anillo de carbono C3-7 saturado,

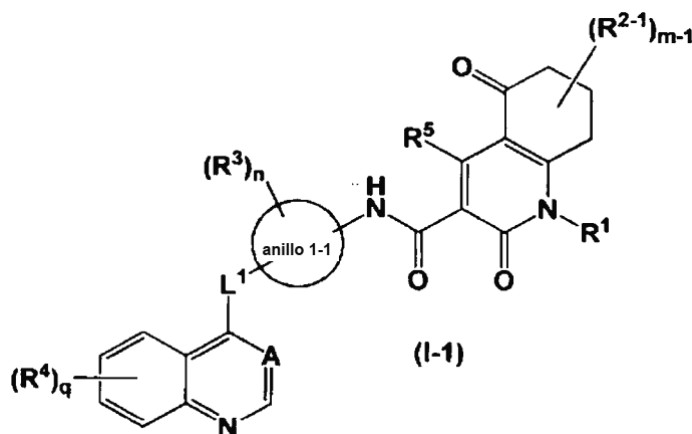
cuando n es dos o más, una pluralidad de  $\text{R}^3$  pueden ser iguales o diferentes entre sí y

cuando q es dos o más, una pluralidad de  $\text{R}^4$  pueden ser iguales o diferentes entre sí, una sal del mismo, uno solvato del mismo o un N-óxido del mismo,

[2] el compuesto de acuerdo con el punto [1] mencionado anteriormente, en donde m es uno o más y uno de dos  $\text{R}^2$  es necesariamente un grupo oxo,

[3] el compuesto de acuerdo con el punto [1] o [2] mencionado anteriormente, en donde L es (1) -O-, (2) -NH- o (3) -C(O)-,

[4] el compuesto de acuerdo con el punto [1] mencionado anteriormente, que se representa por la fórmula general (1-1)



en donde  $\text{R}^{2-1}$  representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo - $\text{OR}^{21}$  o (5) un grupo = $\text{NR}^{22}$ ,

m-1 es un número entero de 0 a 4,

$\text{L}^1$  es (1) -O-, (2) -NH- o (3) -C(O)-,

anillo 1-1 representa benceno o piridina,

cuando m-1 es dos o más, una pluralidad de  $R^{2-1}$  pueden ser iguales o diferentes entre sí y cuando dos de  $R^{2-1}$  representan un grupo alquilo C1-3 y están en el mismo átomo de carbono, los  $R^{2-1}$ , junto con un átomo de carbono unido a los mismos, pueden formar un anillo de carbono C3-7 saturado

5 y otros símbolos tienen los mismos significados que se definen en el punto [1] mencionado anteriormente,

[5] el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos [1] a [4] mencionados anteriormente, que es:

(2)  $N\{-5-[(6,7\text{-dimetoxi-4-quinolinil)oxi}]-2\text{-piridinil}\}-7,7\text{-dimetil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida}$ , (3)  $N\{-5-[(6,7\text{-dimetoxi-4-quinolinil)oxi}]-2\text{-piridinil}\}-1-(2,2\text{-dimetilpropil})-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida$ , (4)  $N\{-5-[(7-[3-(4\text{-morfolinil})propoxi]-4\text{-quinolinil)oxi}]-2\text{-piridinil}\}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida$ , (5)  $N\{-4-[(6,7\text{-dimetoxi-4-quinolinil)oxi}]-3\text{-fluorofenil}\}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida$ , (6)  $N\{-4-[(6,7\text{-dimetoxi-4-quinolinil)oxi}]\text{fenil}\}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida$ , (7)  $N\{-5-[(6,7\text{-dimetoxi-4-quinolinil)oxi}]-2\text{-piridinil}\}-1-(4\text{-fluorofenil})-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida$ , (8)  $N\{-5-[(6,7\text{-dimetoxi-4-quinolinil)oxi}]-2\text{-piridinil}\}-1-(3\text{-fluorofenil})-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida$ , (9)  $N\{-5-[(6,7\text{-dimetoxi-4-quinolinil)oxi}]-2\text{-piridinil}\}-1-(2\text{-fluorofenil})-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida$ , (10)  $N\{-5-[(6,7\text{-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi}]-2\text{-piridinil}\}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida$ , (11)  $N\{-5-[(6,7\text{-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi}]-2\text{-piridinil}\}-1-(4\text{-fluorofenil})-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida$ , (12)  $N\{-5-[(6,7\text{-dimetoxi-4-quinolinil)oxi}]-2\text{-piridinil}\}-1-[(2S)\text{-1-hidroxi-3-metil-2-butanil}]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida$ , (13)  $N\{-4-[(6,7\text{-dimetoxi-4-quinolinil)oxi}]-3\text{-fluorofenil}\}-1-(3\text{-fluorofenil})-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida$ , (14)  $N\{-5-[(6,7\text{-dimetoxi-4-quinolinil)oxi}]-2\text{-piridinil}\}-6,6\text{-dimetil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida}$ , (15)  $N\{-5-[(6\text{-metoxi-7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinolinil)oxi}]-2\text{-piridinil}\}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida$ , (16)  $N\{-5-[(7-(3\text{-hidroxi-3-metilbutoxi})-6\text{-metoxi-4-quinolinil)oxi}]-2\text{-piridinil}\}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida$  o (17)  $N\{-5-[(6\text{-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]-4-quinolinil)oxi}]-2\text{-piridinil}\}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarcboxamida$ ,

[6] una composición farmacéutica que contiene un compuesto representado por la fórmula general (1), tal como se defina en el punto [1] mencionado anteriormente, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

[7] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto [6] mencionado anteriormente, que es un inhibidor de Axl,

[8] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto [6] mencionado anteriormente, que es un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con Axl.

[9] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto [8] mencionado anteriormente, en donde las enfermedades relacionadas con Axl incluyen cáncer, enfermedades renales, enfermedades del sistema inmunológico o enfermedades del sistema circulatorio.

[10] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto [9] mencionado anteriormente, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, melanoma, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, adenocarcinoma esofágico, cáncer de intestino grueso, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de hígado, melanoma maligno uveal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, linfoma, cáncer de cabeza y cuello o sarcoma,

[11] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto [6] mencionado anteriormente, que es un agente supresor de metástasis para células cancerosas,

[12] un compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con el punto [1] mencionado anteriormente, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad relacionada con Axl.

[13] el compuesto para su uso de acuerdo con el punto [12] mencionado anteriormente, en donde la enfermedad relacionada con Axl incluye un cáncer, una enfermedad renal, una enfermedad del sistema inmunológico o una enfermedad del sistema circulatorio y

[14] el compuesto para su uso de acuerdo con el punto [13] mencionado anteriormente, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, melanoma, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, adenocarcinoma esofágico, cáncer de intestino grueso, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de hígado, melanoma maligno uveal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, linfoma, cáncer de cabeza y cuello o sarcoma

### [Efectos de la invención]

60 Un compuesto de la presente invención tiene una fuerte actividad inhibidora de Axl, tiene una actividad inhibidora selectiva de Axl para una quinasa específica, y tiene un efecto inhibidor de CYP reducido, y por tanto es útil como un fármaco terapéutico para la leucemia mieloide aguda, tiene menos efectos secundarios y tiene también poco riesgo con respecto a la interacción con fármacos.

### 65 [Descripción de las realizaciones]



La presente invención se describirá en detalle a partir de ahora en el presente documento.

En la presente invención, un átomo de halógeno indica un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

5 En la presente invención, el grupo alquilo C1-8 incluye un grupo alquilo C1-8 lineal o ramificado. Ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo y un isómero de los mismos.

10 En la presente invención, el grupo alquilo C1-4 incluye un grupo alquilo C1-4 lineal o ramificado. Ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, propil, butilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

En la presente invención, el grupo alquilo C1-3 incluye un grupo alquilo C1-3 lineal o ramificado. Ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un isopropilo.

15 En la presente invención, el grupo haloalquilo C1-4 indica, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo yodometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo y un grupo 4-bromobutilo.

20 En la presente invención, el grupo alqueno C2-8 indica, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo, un grupo pentenilo, un grupo hexenilo, un grupo heptenilo y un grupo octenilo y un isómero de los mismos.

25 En la presente invención, el grupo alquino C2-8 indica, por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo propinilo, un grupo butinilo, un grupo pentinilo, un grupo hexinilo, un grupo heptinilo, un grupo octinilo y un isómero de los mismos.

En la presente invención, ejemplos del grupo alcoxi C1-4 incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi o un grupo *terc*-butoxi.

30 En la presente invención, el grupo alqueno C2-4 indica, por ejemplo, vinilo, propenilo, butenilo y un isómero de los mismos.

En la presente invención, el grupo alquino C2-4 indica, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo y un isómero de los mismos.

35 En la presente invención, anillo de carbono C3-7 indica un anillo de carbono monocíclico C3-7 y un anillo de carbono que puede estar parcial o completamente saturado y ejemplos del mismo incluyen anillo ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclobutadieno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno o benceno.

40 En la presente invención, el anillo de carbono C5-7 indica un anillo de carbono monocíclico C5-7 y un anillo de carbono que puede estar parcial o completamente saturado y ejemplos del mismo incluyen anillo ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno o benceno.

45 En la presente invención, ejemplos de anillo de carbono C3-7 saturado incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano.

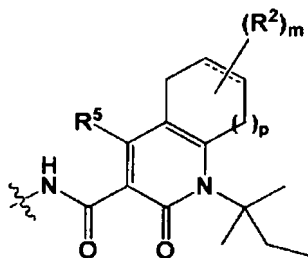
50 En la presente invención, el heterociclo de 4 a 7 miembros indica heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros, que incluye de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y una parte o todo lo cual está saturado. Ejemplos del mismo incluyen anillo azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazan, tetrahidrofurazan, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol, (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, pirrol, imidazol, triazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazan, oxadiazol, oxazina, oxadiazina,

oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina o tiadiazepina.

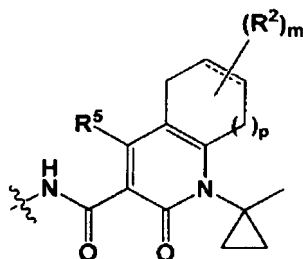
En la presente invención, el grupo cíclico de 5 a 7 miembros indica anillo de carbono C5-7 y heterociclo de 5 a 7 miembros. En el presente documento, el anillo de carbono C5-7 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, el heterociclo de 5 a 7 miembros incluye heterociclo insaturado de 5 a 7 miembros y heterociclo saturado de 5 a 7 miembros. Ejemplos de heterociclo de 5 a 7 miembros incluyen anillo pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazan, tetrahidrofurazan, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol, (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazan, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina o tiadiazepina.

En la presente invención, el grupo cíclico de 6 miembros indica anillo de carbono C6 y heterociclo de 6 miembros. Ejemplos del mismo incluyen anillo ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, benceno, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirano, tiopirano, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxano y ditiano.

En la presente invención, "cuando el grupo alquilo C1-8 representado por R<sup>1</sup> es un grupo alquilo ramificado, el grupo alquilo C1-3 ramificado a partir del mismo átomo de carbono opcionalmente forman juntos un anillo de carbono C3-7 saturado" indica que en una estructura parcial de la fórmula general (I) siguiente:



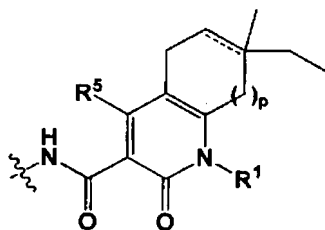
(en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente), por ejemplo, cuando R<sup>1</sup> es una cadena alquilo ramificada, tal como se representa en la fórmula general mencionada anteriormente, la cadena alquilo ramificada a partir del mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono unido a la misma, forma un anillo de carbono saturado, tal como se muestra en la fórmula general siguiente:



(en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

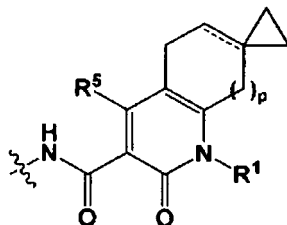
En la presente invención, "cuando dos de R<sup>2</sup> representan un grupo alquilo C1-3 y están en el mismo átomo de

carbono, los  $R^2$ , junto con un átomo de carbono unido a los mismos, pueden formar un anillo de carbono C3-7 saturado" indica que una estructura parcial de la fórmula general (I) siguiente:



5 (en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente), por ejemplo, cuando  $R^2$  es un grupo alquilo tal como se representa en la fórmula general mencionada anteriormente y están en el mismo átomo de carbono, el  $R^2$ , junto con un átomo de carbono unido al mismo, forma un anillo de carbono saturado, tal como se muestra en la fórmula general siguiente:

10



(en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

15 En la presente invención, "cuando dos de  $R^{2-1}$  representan un grupo alquilo C1-3 y están en el mismo átomo de carbono, el  $R^{2-1}$ , junto con un átomo de carbono unido a los mismos, pueden formar un anillo de carbono C3-7 saturado" tiene la misma definición que la de  $R^2$  en la frase: "cuando dos de  $R^2$  representan un grupo alquilo C1-3 y están en el mismo átomo de carbono, los  $R^2$ , junto con un átomo de carbono unido a los mismos, pueden formar un anillo de carbono C3-7 saturado".

20

En la presente invención, es preferible que m sea uno o más y uno de  $R^2$  es necesariamente un grupo oxo.

En la presente invención, es preferible que A sea CH.

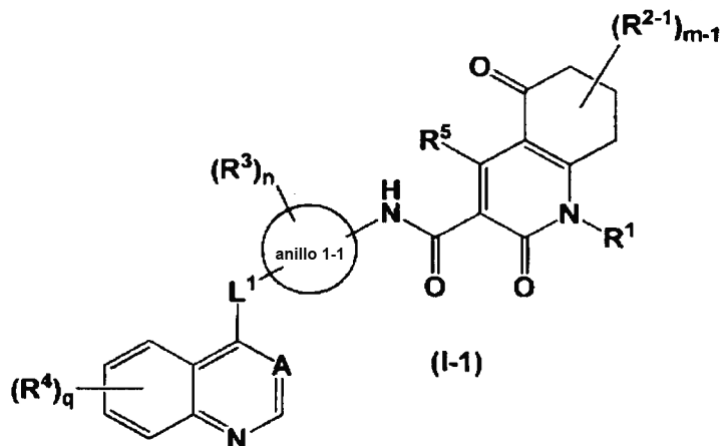
25 En la presente invención, es preferible que  $R^4$  sea un grupo alcoxi C1-4 o un grupo-OR<sup>41</sup>.

En la presente invención, es preferible que L sea -O-, -NH- o -C(O)-.

En la presente invención, anillo 1 es benceno o piridina.

30

En la presente invención, es preferible que el compuesto representado por la fórmula general (I) sea un compuesto representado por la fórmula general (I-1):



(en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

5 En la presente invención, es preferible que dos brazos de unión en el anillo 1 y el anillo 1-1 estén unidos en una posición *para*.

En la presente invención, en la fórmula general (I-1), A es preferentemente CH y R<sup>4</sup> es preferentemente un grupo alcoxi C1-4 o un grupo -OR<sup>41</sup>.




10 En la presente invención, compuestos preferidos incluyen preferentemente los compuestos descritos en los ejemplos y se prefieren más los siguientes (2) a (17): (2) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-7,7-dimetil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (3) N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-1-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (4) N-[5-[(7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (5) N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-3-fluorofenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (6) N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (7) N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (8) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(3-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (9) N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-1-(2-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (10) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (11) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (12) N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-1-[(2S)-1-hidroxi-3-metil-2-butanil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (13) N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-3-fluorofenil]-1-(3-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (14) N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-6,6-dimetil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (15) N-[5-[(6-metoxi-7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (16) N-[5-[(7-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida, (17) N-[5-[(6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincaboxamida.

30 [Isómero]

En la presente invención, a menos que se especifique directamente, están incluidos todos los isómeros. Por ejemplo, un grupo alquilo incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Además, en la presente invención están incluidos todos los isómeros geométricos de enlaces dobles, anillos y anillos condensados (isómeros E-, Z-, cis-, trans-), isómeros ópticos por la presencia de un átomo de carbono asimétrico (isómero R-, S-, configuraciones  $\alpha$ ,  $\beta$ , enantiómeros, diastereómeros), isómeros ópticamente activos que tienen propiedad de rotación óptica (isómeros D, L, d, l), isómeros polares de acuerdo con la separación cromatográfica (isómero más polar, isómero menos polar), compuesto en equilibrio, rotámeros, mezclas de los mismos en cualquier proporción y mezclas racémicas. Además la presente invención abarca también todos los isómeros por tautómeros.

Además, el isómero óptico de la presente invención no está limitado solo a un isómero óptico que tiene una pureza del 100 %, sino que también incluye otros isómeros ópticos que tienen una pureza de menos del 50 %.

45 En la presente invención, a menos que se indique de otro modo, como es evidente para un experto en la técnica, un

símbolo:  representa unión a la parte trasera del plano del papel (es decir, la configuración  $\alpha$ ),  representa unión a la parte delantera del plano del papel (es decir, la configuración  $\beta$ ) y  representa configuración  $\alpha$ , configuración  $\beta$  o una mezcla arbitraria de las mismas.

50 El compuesto representado por la fórmula general (1) se convierte en la sal correspondiente mediante el método bien conocido. Una sal es preferentemente una sal soluble en agua. Los ejemplos de una sal adecuada incluyen sales de un metal alcalino (por ejemplo, potasio, sodio), sales de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio, magnesio), sales de amonio, o sales de una amina orgánica farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina), sales de adición de ácido (sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato), sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetato, trifluoro acetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato).

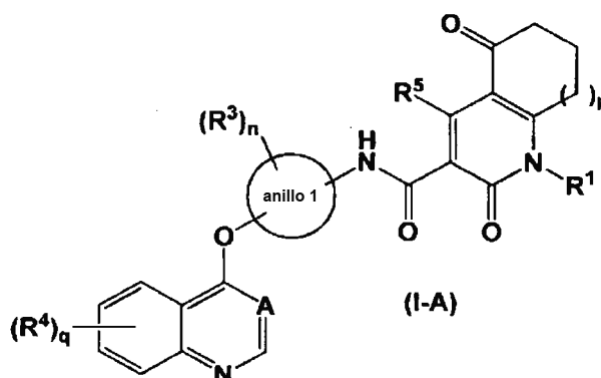
60 El compuesto representado por la fórmula general (I) y una sal del mismo también se puede convertir en un solvato. Es preferible que el solvato sea poco tóxico y soluble en agua. Ejemplos de un solvato adecuado incluyen solvatos con agua o un disolvente alcohólico (por ejemplo, etanol).

El N-óxido del compuesto representado por la fórmula general (I) indica compuestos representados por la fórmula general (I) en los que un átomo de nitrógeno está oxidado. Además, el N-óxido del compuesto representado por la fórmula general (I) puede ser las sales mencionadas anteriormente, sal de metal alcalino (térreo), sal de amonio, sal de amina orgánica y sal de adición de ácido.

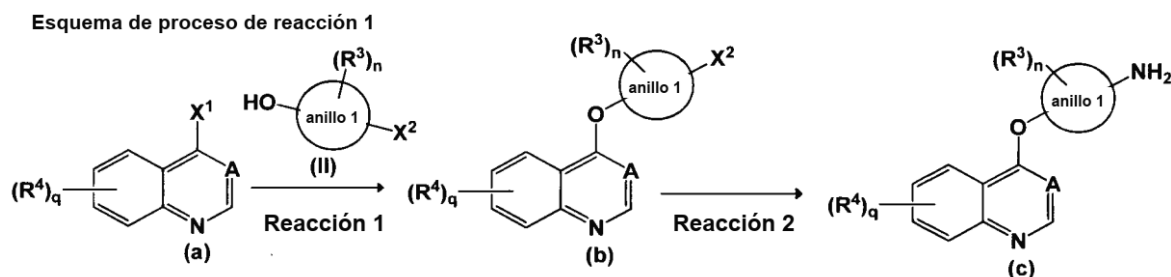
[Proceso para producir un compuesto de la presente invención]

El compuesto de la presente invención puede producirse mediante métodos bien conocidos, por ejemplo, el método descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999), o los métodos descritos en los Ejemplos, con una modificación adecuada y en combinación de los mismos.

Un compuesto representado por la fórmula general (I) en donde L es un átomo de oxígeno y R<sup>2</sup> es un grupo oxo, es decir, un compuesto representado por la fórmula general (I-A):



(en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) se puede producir mediante el proceso representado por los siguientes esquemas de proceso de reacción 1 y 2:

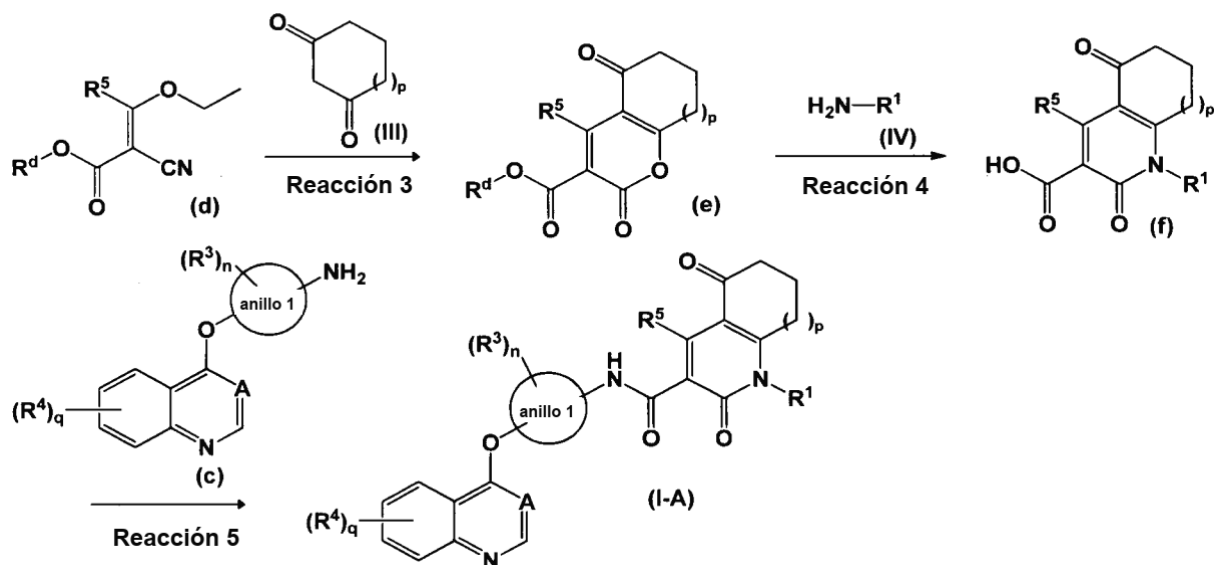


(en donde cada X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> representa independientemente un átomo de halógeno, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

En el esquema del proceso de reacción 1, la reacción 1 se puede realizar sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (a) y un compuesto representado por la fórmula general (II) a la reacción de sustitución nucleófila aromática. La reacción de sustitución nucleófila aromática se conoce bien y se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, clorobenceno, N,N-dimetil sulfóxido, N,N-dimetil acetamida, N,N-dimetilformamida, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, metil t-butil éter), en presencia o ausencia de un catalizador (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina (DMAP)) y en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio, trietilamina, carbonato de cesio), a de 0 a 200 °C.

En el esquema del proceso de reacción 1, la reacción 2 se realiza haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (b) en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahydrofurano), en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo), en presencia de una base (por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS), bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDs), bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS)), un compuesto de fosfina (por ejemplo, 2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos), tri-*tert*-butilfosfina (P(*t*-Bu)<sub>3</sub>)) a de 0 a 100 °C y haciéndolo reaccionar después mediante la adición de ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yohídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico) a de 0 a 150 °C. Como alternativa, se puede emplear el método de producción para aril amina descrito en *Organic Letters*, Vol 3, n.º 17, págs. 2729-2732, 2001.

## Esquema de proceso de reacción 2



(en donde  $R^d$  representa un grupo alquilo C1-4 y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

5

En el esquema del proceso de reacción 2, la reacción 3 se realiza mediante una reacción de un compuesto representado por la fórmula general (d) y un compuesto representado por la fórmula general (III). La reacción se conoce bien y, por ejemplo, se puede realizar a de 0 a 100 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, N,N-dimetil formamida), en presencia de una base (por ejemplo, *tert*-butoxi potasio).

10

En el esquema del proceso de reacción 2, la reacción 4 se puede realizar sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (e) y un compuesto representado por la fórmula general (IV) a una reacción de adición. La reacción se conoce bien y, por ejemplo, se puede realizar haciéndolos reaccionar a de 0 a 100 °C en un disolvente alcohólico (por ejemplo, metanol, etanol).

15

En el esquema del proceso de reacción 2, la reacción 5 se puede realizar usando y sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (c) y el compuesto representado por la fórmula general (f) a una reacción de amidación. La reacción de amidación se conoce bien y ejemplos de la misma incluyen:

20

- (1) un método que usa un haluro ácido,
- (2) un método que usa un anhídrido ácido mezclado y
- (3) un método que usa un agente de condensación.

Estos métodos se describen a continuación de manera específica:

25

(1) El método que usa un haluro ácido se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido carboxílico con un agente de halogenación ácido (por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano) a de -20 °C a temperatura de reflujo y haciendo reaccionar después el haluro ácido obtenido en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina) en amina y un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano) a de 0 a 40 °C. De manera adicional, el método también se puede realizar haciendo reaccionar el haluro ácido obtenido con una amina a de 0 a 40 °C usando una solución acuosa alcalina (por ejemplo, bicarbonato de sodio acuoso o solución de hidróxido de sodio) en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano).

30

(2) El método que usa un anhídrido ácido mezclado se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido carboxílico con un haluro ácido (por ejemplo, cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo) o un derivado ácido (por ejemplo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier disolvente, a de 0 a 40 °C y haciendo reaccionar después el anhídrido ácido mezclado obtenido con amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano) a de 0 a 40 °C.

40

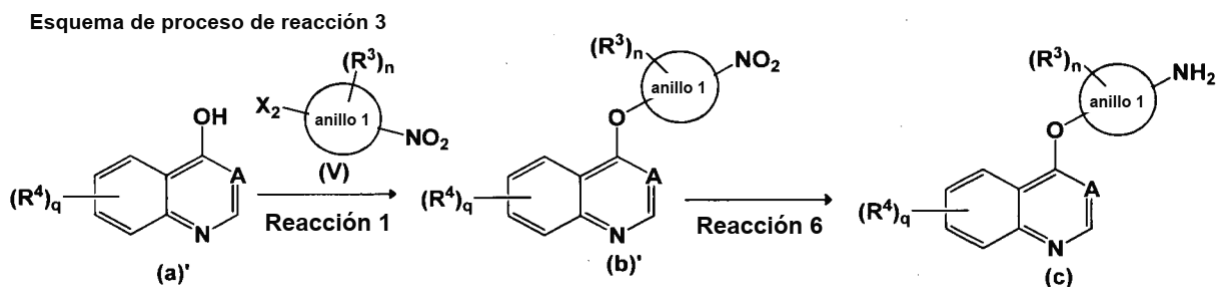
(3) El método que usa un agente de condensación se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido carboxílico con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, éter dietílico, tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier disolvente a de 0 a 40 °C, en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina),

45

usando un agente de condensación (por ejemplo, hexafluorofosfato de O-(7-aza-1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), (1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), 2-cloro-1-metilpiridinioyodo, anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (PPA)) y usando o sin usar, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

Estas reacciones (1), (2) y (3) deseablemente se realizan en atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno) en condiciones anhidras.

Además, el compuesto representado por la fórmula general (c) también se puede producir mediante el esquema del proceso de reacción 3.



(en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

En el esquema del proceso de reacción 3, un compuesto representado por la fórmula general (b)' se puede producir por el mismo método que en la reacción 1 mencionada anteriormente usando un compuesto representado por la fórmula general (a)' y el compuesto representado por la fórmula general (V).

En el esquema del proceso de reacción 3, la reacción 6 se puede realizar sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (b)' a una reacción de reducción del grupo nitro. La reacción de reducción de un grupo nitro se conoce bien y se puede realizar por, por ejemplo, el método siguiente.

(1) La reacción de reducción se realiza, por ejemplo, en un disolvente [éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol), bencenos (por ejemplo, benceno, tolueno), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), amidas (por ejemplo, dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mezclado de dos o más de los mismos] en presencia de un catalizador de hidrogenación (por ejemplo, paladio-carbono, negro de paladio, paladio, hidróxido de paladio, dióxido de platino, platino-carbono, níquel, níquel Raney, cloruro de rutenio), en presencia o ausencia de ácidos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido hipocloroso, ácido bórico, ácido tetrafluorobórico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico), a presión normal o presión reducida, en atmósfera de hidrógeno, en presencia de ácido fórmico amonio o en presencia de hidrazina a de 0 a 200 °C.

(2) La reacción se realiza, por ejemplo, en un disolvente miscible en agua (por ejemplo, etanol, metanol, tetrahidrofurano) en presencia o ausencia de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, cloruro de amonio, ácido acético, formiato de amonio) usando un reactivo metálico (por ejemplo, cinc, hierro, estaño, cloruro de estaño, cloruro de hierro, samario, indio, borohidruro de sodio-cloruro de níquel) a de 0 a 150 °C.

En los esquemas de proceso de reacción 1 a 3, cuando un compuesto representado por cada fórmula general incluye un grupo protector, se puede realizar una reacción de desprotección si fuera necesario. La reacción de desprotección del grupo protector se conoce y se puede realizar por los métodos mencionados a continuación. Ejemplos de los mismos incluyen: (1) reacciones de desprotección por hidrólisis alcalina, (2) reacción de desprotección en condiciones ácidas, (3) reacción de desprotección por hidrogenólisis, (4) reacción de desprotección de un grupo sililo, (5) reacción de desprotección usando metal, (6) reacción de desprotección usando un complejo metálico.

Estos métodos se describen de manera específica:

(1) La reacción de desprotección mediante condición de hidrólisis alcalina se realiza, por ejemplo en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano, dioxano) con hidróxido de un metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio), hidróxido de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario, hidróxido de calcio) o carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio) o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos a de 0 a 40 °C.

(2) La reacción de desprotección en condiciones ácidas se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, metanol, alcohol de isopropilo, tetrahidrofurano, anisol), ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-tosílico) o

ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) o una mezcla de los mismos (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético) en presencia o ausencia de 2,2,2-trifluoroetanol a de 0 a 100 °C.

(3) La reacción de desprotección por hidrogenólisis se realiza, por ejemplo, en un disolvente (por ejemplo, éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol), bencenos (por ejemplo, benceno, tolueno), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de dos o más de los mismos) en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino, níquel Raney) en atmósfera de hidrógeno, a presión normal o a presión elevada o en presencia de formiato de amonio a de 0 a 200 °C.

(4) La reacción de desprotección de un grupo sililo se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible en agua (por ejemplo, tetrahidrofurano, acetonitrilo), usando fluoruro de tetrabutilamonio a de 0 a 40 °C. La reacción también se realiza, por ejemplo, en ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-tosílico) o en ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) o una mezcla de los mismos (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético) a de -10 a 100 °C.

(5) La reacción de desprotección usando un metal se realiza, por ejemplo, en un disolvente ácido (por ejemplo, ácido acético, un tampón de pH 4,2 a 7,2, una solución mezclada de la solución y un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano) en presencia de cinc en polvo, si fuera necesario, con una onda ultrasónica aplicada a de 0 a 40 °C.

(6) La desprotección usando un complejo metálico se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol), agua o un disolvente mezclado de los mismos en presencia de un reactivo trampa (por ejemplo, hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexánico) y/o en presencia de una sal de ácido orgánico (por ejemplo, 2-etilhexanato de sodio, 2-etilhexanato de potasio), en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina) usando un complejo metálico (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), clorotris(trifenilfosfina)rodio (I)) a de 0 a 40 °C.

Además de los métodos mencionados anteriormente, la reacción de desprotección se puede realizar por el método descrito en, por ejemplo, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

Ejemplos de un grupo protector para un grupo hidroxilo incluyen un grupo metilo, un grupo tritilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo metoxietoximetilo (MEM), un grupo 2-tetrahidropirano (THP), un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo t-butildifenilsililo (TBDPS), un grupo acetilo (Ac), un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc) y un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc).

Ejemplos de un grupo protector para un grupo amino incluyen un grupo benciloxycarbonilo, un grupo t-butoxycarbonilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc), un grupo 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), un grupo trifluoroacetilo, un grupo 9-fluororenilmtoxycarbonilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo benciloximetilo (BOM) y un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM).

Los grupos protectores de un grupo hidroxilo y un grupo amino no están particularmente limitados a los grupos descritos anteriormente y se incluyen grupos, además de los grupos mencionados anteriormente, siempre que los grupos se puedan separar fácil y selectivamente. Por ejemplo, se pueden usar los descritos en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1999).

En cada reacción de la presente memoria descriptiva, los compuestos usados como material de partida, por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula general (a), (a)', (d), (II), (III), (IV) o (V) se conocen bien o se pueden producir por métodos bien conocidos.

En cada reacción de la presente memoria descriptiva, como es evidente para los expertos en la técnica, las reacciones que implican calentamiento se pueden realizar usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o microondas.

En cada reacción en la presente memoria descriptiva se puede usar apropiadamente un reactivo de soporte sólido que está soportado en un polímero de alto peso molecular (por ejemplo, poliestireno, poli(acrilamida), polipropileno, polietilenglicol).

En cada reacción de la presente memoria descriptiva, los productos de reacción se pueden purificar por métodos de purificación convencionales, por ejemplo, por destilación a presión normal o reducida, por cromatografía de alta resolución usando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía de capa fina, resina de intercambio iónico, resina captadora o cromatografía en columna, lavado o recristalización. La purificación se puede hacer después de cada reacción o después de varias reacciones.

[Toxicidad]



La toxicidad del compuesto de la presente invención es suficientemente baja, y el compuesto puede utilizarse de forma segura como producto farmacéutico.

[Aplicación a productos farmacéuticos]

5 Como el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de Axl, se puede usar como agente para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con Axl en mamíferos, especialmente en seres humanos.

10 En la presente invención, los ejemplos de las enfermedades relacionadas con Axl incluyen cáncer, enfermedades renales, enfermedad del sistema inmunitario, y enfermedad del sistema circulatorio.

15 En la presente invención, el cáncer incluye leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, melanoma, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, adenocarcinoma de esófago, cáncer de intestino grueso, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de hígado, melanoma maligno uveal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, linfoma, cáncer de cabeza y cuello, y sarcoma.

20 En la presente invención, los ejemplos de las enfermedades renales incluyen nefritis glomerular, nefritis crónica, nefritis por IgA, nefritis secuencial (secundaria), nefritis por nefrosis, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, nefropatía gotosa, nefritis intersticial, y nefropielitis.

En la presente invención, los ejemplos de enfermedades del sistema inmunitario incluyen psoriasis, y artritis reumatoide.

25 En la presente invención, los ejemplos de enfermedades del sistema circulatorio incluyen, aterosclerosis y trombosis.

Además, como el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de Axl, se puede usar como un agente supresor de la metástasis de células cancerosas.

30 El compuesto de la presente invención puede administrarse como un fármaco junto con otros fármacos a fin de llevar a cabo los siguientes fines:

- 35
- 1) suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto;
  - 2) mejorar la cinética, mejora de la absorción, y reducción de la dosis del compuesto; y/o
  - 3) para eliminar los efectos secundarios del compuesto.

40 Se puede administrar un fármaco combinado del compuesto de la presente invención y otros fármacos en forma de un agente de composición que incluye estos componentes mezclados en una formulación, o puede administrarse en formulaciones separadas. La administración como formulaciones separadas incluye la administración simultánea y la administración en momentos diferentes. En la administración en momentos diferentes, el compuesto de la presente invención antes del otro fármaco. Como alternativa, el otro fármaco puede administrarse antes del compuesto de la presente invención. El método para la administración de estos fármacos puede ser igual entre sí o diferente entre sí.

45 Las enfermedades sobre las que el efecto preventivo y/o terapéutico de la combinación de fármacos anteriormente mencionada trabaja no están particularmente limitadas pero pueden ser aquellas en las que el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención está suplementado y/o potenciado.

50 Los otros fármacos para suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención contra el cáncer incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos anticancerosos, alcaloides de plantas, hormonas, compuestos de platino, anticuerpos dirigidos contra CD20, anticuerpos dirigidos contra CD52, anticuerpos dirigidos contra PD-1, formulaciones G-CSF, agentes inductores de la diferenciación de la leucemia promielocítica aguda, inhibidores de la quinasas, inhibidores de topoisomerasas, inhibidores de la aromataza, y otros fármacos anticancerosos.

55 Los otros fármacos para suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención contra las enfermedades renales incluyen, por ejemplo, esteroides, inmunosupresores, fármacos antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, fármacos antiplaquetarios, y fármacos anticoagulantes.

60 Los otros fármacos para suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención contra las enfermedades del sistema inmunitario incluyen, por ejemplo, inmunosupresores, esteroides, fármacos antiirreumáticos modificadores de la enfermedad, prostaglandinas, inhibidores de la prostaglandina sintasa, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la metaloproteasa, formulaciones de proteínas dirigidas contra citoquinas tales como formulaciones dirigidas contra TNF- $\alpha$ , formulaciones dirigidas contra IL-1, y formulación dirigida contra IL-6, inhibidores de las citoquinas, y agentes antiinflamatorios no esteroideos.

65

- Los otros fármacos para suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención contra enfermedades del sistema circulatorio incluyen fármacos antiplaquetarios, fármacos antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, y derivados de tiazolidina.
- 5 Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen clorhidrato de N-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, tiotepa, carbociclovina, busulfán, clorhidrato de nimustina, dacarbazina, ranimustina, carmustina, clorambucilo, bendamustina, y mecloretamina.
- 10 Los ejemplos de antimetabolitos incluyen metotrexato, mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, fluorouracilo, tegafur, tegafur uracilo, carmofur, doxifluridina, citarabina, encitabina, tegafur gimestat otastat potasio, clorhidrato de gemcitabina, ocfosfato de citarabina, clorhidrato de procarbazona, e hidróxido de carbamida.
- 15 Los ejemplos de antibióticos anticancerosos incluyen actinomicina D, mitomicina C, clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de aclaurubicina, neocarzinostatina, clorhidrato de pirarubicina, epirubicina (clorhidrato), clorhidrato de idarubicina, cromomicina A3, bleomicina (clorhidrato), sulfato de peplomicina, terarubicina, zinostatin stimalamer, y gemtuzumab ozogamicina.
- 20 Los ejemplos de formulaciones vegetales incluyen sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, clorhidrato de irinotecán, etopósido, flutamida, tartrato de vinorelbina, docetaxel hidrato, y paclitaxel.
- 25 Los ejemplos de hormonas incluyen estramustina fosfato sodio, mepitiostano, epitioestano, acetato de goserelina, fosfestrol (fosfato de dietilstilbestrol), citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno, clorhidrato de fadrozol hidratado, acetato de medroxiprogesterona, bicalutamida, acetato de leuprorelina, anastrozol, aminoglutetimida, andrógeno bicalutamida, y fulvestrant.
- Los ejemplos de compuestos de platino incluyen carboplatino, cisplatino, nedaplatino, y oxaliplatino.
- 30 Ejemplos de anticuerpos dirigidos contra CD20 incluyen rituximab, ibritumomab, ibritumomab tiuxetán, y ocrelizumab.
- Los ejemplos de anticuerpos dirigidos contra CD52 incluyen alemtuzumab.
- 35 Los ejemplos de anticuerpos dirigidos contra PD-1 incluyen nivolumab, y pembrolizumab.
- Los ejemplos de la formulación G-CSF incluyen pegfilgrastim, filgrastim, lenograstim, y nartograstim.
- 40 Los ejemplos de agentes inductores de la diferenciación para la leucemia promielocítica aguda incluyen formulaciones tamibaroteno, tretinoína, y trióxido de arsénico.
- 45 Los ejemplos de inhibidores de la quinasa incluyen inhibidores de EGFR que incluyen clorhidrato de erlotinib, gefitinib, cetuximab, y panitumumab; inhibidores de HER2 que incluyen lapatinib y trastuzumab; inhibidores de BCR-ABL que incluyen imatinib, dasatinib, y nilotinib; inhibidores de multiquinasas que incluyen sunitinib, vandetanib, crizotinib, y sorafenib.
- Los ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa incluyen topotecán, tenipósido, irinotecán, y sobuzoxana.
- Los ejemplos de inhibidores de la aromatasa incluyen exemestano.
- 50 Los ejemplos de otros agentes anticancerosos incluyen L-asparaginasa, acetato de octreotida, porfímero sódico, acetato de mitoxantrona, aceglatona, ubenimex, mesilato de eribulina, cladribina, krestina, bexaroteno, denileucina diftotox, temozolomida, nelarabina, fludarabina, bevacizumab, pemetrexed, pentostatina, bortezomib, lenalidomida, y folinato de calcio.
- 55 Ejemplos de inmunosupresores incluyen azatioprina, ascomicina, everolimus, salazosulfapiridina, ciclosporina, ciclofosfamida, sirolimus, tacrolimus, bucilamina, metotrexato, y leflunomida.
- 60 Los ejemplos de esteroides incluyen amcinonida, succinato de hidrocortisona sódica, succinato de prednisolona sódica, succinato de metilprednisolona sódica, ciclesonida, difluprednato, propionato de betametasona, dexametasona, deflazacort, triamcinolona, triamcinolona acetona, halcinonida, palmitato de dexametasona, hidrocortisona, pivalato de flumetasona, acetato de butil prednisolona, budesonida, sulfato de prasterona, furoato de mometasona, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, fludrocortida, flunisolida, prednisolona, propionato de alclometasona, propionato de clobetasol, propionato de dexametasona, propionato de deprodone, propionato de fluticasona, propionato de beclometasona, betametasona, metilprednisolona, suleptanato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sódica, fosfato sódico de dexametasona, fosfato de hidrocortisona sódica, fosfato de prednisolona sódica, valerato de diflucortolona, valerato de dexametasona, valerato de betametasona, acetato
- 65

valerato de prednisolona, acetato de cortisona, acetato de diflorasona, acetato de dexametasona, acetato de triamcinolona, acetato de parametasona, acetato de halopredona, acetato de fludrocortisona, acetato de prednisolona, acetato de metilprednisolona, butirato de clobetasona, butirato de hidrocortisona, propionato butirato de hidrocortisona, y propionato butirato de betametasona.

5 Los ejemplos de fármacos antagonistas de la angiotensina II incluyen losartan, candesartán, valsartán, irbesartán, olmesartán, y telmisartán.

10 Los ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina incluyen alaceprilo, clorhidrato de imidapril, clorhidrato de quinapril, clorhidrato de temocapril, clorhidrato de delapril, clorhidrato de benazeprilo, captopril, trandolapril, perindopril erbumina, maleato de enalapril, y lisinopril.

Los ejemplos de fármacos antiplaquetarios incluyen dipiridamol, y clorhidrato de dilazep hidratado.

15 Los ejemplos de fármacos anticoagulantes incluyen warfarina y heparina.

Los ejemplos de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluyen D-penicilamina, actarit, auranofina, salazosulfapiridina, hidroxicloroquina, bucilamina, metotrexato, leflunomida, lobenzarit sodio, aurotioglucosa, y sodio aurotiomalato.

20 Los ejemplos de prostaglandinas (a partir de ahora, abreviado como "PG") incluyen formulaciones de PGE1 (ejemplos: alprostadiol alfadex, alprostadiol), formulaciones de PGI2 (ejemplo: beraprost sodio), agonistas de los receptores de PG, y antagonistas del receptor PG. Los ejemplos de receptores de PG incluyen receptores de PGE (EP1, EP2, EP3 y EP4), receptores de PGD (DP, y CRTH2), receptores de PGF (FP), receptores de PGI2 (IP), y receptores de TX (TP).

30 Los ejemplos de inhibidores de las prostaglandinas sintetas incluyen salazosulfapiridina, mesalazina, olsalazina, ácido 4-aminosalicílico, JTE-522, auranofina, carprofeno, difenpiramida, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, lornoxicam, loxoprofeno, meloxicam, oxaprozina, parsalmida, naproxeno, piroxicam, cinamato de piroxicam, zaltoprofeno, y pranoprofeno.

35 Los ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa incluyen rolipram, cilomilast, Bay 19-8004, NIK-616, roflumilast (BY-217), cipamfilina (BRL-61063), atizoram (CP-80633), ONO-6126, SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4396 e IC-485.

Los ejemplos de formulaciones dirigidas contra TNF- $\alpha$  incluyen anticuerpos dirigidos contra TNF- $\alpha$ , receptores de TNF- $\alpha$  solubles, anticuerpos receptores dirigidos contra TNF- $\alpha$ , y proteína de unión a TNF- $\alpha$  soluble, y particularmente infliximab y etanercept.

40 Los ejemplos de formulaciones dirigidas contra IL-1 incluyen anticuerpos dirigidos contra IL-1, receptores de IL-1 solubles, anticuerpos dirigidos contra IL-1Ra y/o anticuerpos receptores dirigidos contra IL-1 y particularmente anakinra.

45 Los ejemplos de formulaciones dirigidas contra IL-6 incluyen anticuerpos dirigidos contra IL-1, receptores de IL-6 solubles, y anticuerpos receptores dirigidos contra IL-6, y particularmente tocilizumab.

Los ejemplos de inhibidores de las citoquinas incluyen suplatat tosilato, T-614, SR-31747, y sonatimod.

50 Los ejemplos de inhibidores de las HMG-CoA reductasas incluyen atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina.

Los ejemplos de derivados de la tiazolidina incluyen pioglitazona, ciglitazona, rosiglitazona, y troglitazona.

55 Además, los fármacos de combinación para ser combinados con un compuesto de la presente invención incluyen no solamente los descubiertos hasta la fecha, sino también los que se descubran en el futuro.

60 El compuesto de la presente invención se administra usualmente por vía sistémica o local, mediante administración oral o parenteral. Los ejemplos de agentes orales incluyen medicinas líquidas para uso interno (por ejemplo, elixires, jarabes, agentes basados en agua farmacéuticamente aceptables, suspensiones, y emulsiones), y medicinas sólidas para uso interno (por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales y agentes disgregantes orales), píldoras, cápsulas (incluyendo cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas de gelatina, y microcápsulas), polvos, gránulos, y pastillas para chupar). Los ejemplos de agentes parenterales incluyen medicinas líquidas (por ejemplo, agentes inyectables (por ejemplo, agentes inyectables por vía subcutánea, agentes inyectables por vía intravenosa, agentes inyectables por vía intramuscular, agentes inyectables por vía intraperitoneal, y agentes de goteo), colirios (por ejemplo, colirios acuosos (por ejemplo, colirios acuosos, y suspensiones de colirios acuosos, colirios viscosos, y colirios solubilizados), y colirios no acuosos (por ejemplo, colirios no acuosos y suspensiones de colirios no

acuosos)), agentes para uso externo (por ejemplo, pomadas (por ejemplo, pomadas oftálmicas)), y gotas óticas. Estas formulaciones pueden ser agentes de liberación controlada tales como formulaciones de liberación rápida y formulaciones de liberación sostenida. Estas formulaciones pueden producirse mediante métodos bien conocidos, por ejemplo, mediante los métodos descritos en la Farmacopea Japonesa.

5 Las mediciones líquidas para uso interno como el agente oral pueden producirse, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo un principio activo en un diluyente utilizado generalmente (por ejemplo, agua purificada, etanol, o una mezcla líquida de los mismos). La medicina líquida puede incluir un agente humectante, un agente de suspensión, un agente edulcorante, un material aromatizante, una sustancia aromática, un conservante o un agente tamponante.

10 Las medicinas sólidas para uso interno como agente oral se formulan, por ejemplo, mezclando el ingrediente activo con, por ejemplo, un vehículo (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, metaluminosilicato de magnesio), un disgregante (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), un estabilizante, un adyuvante de la disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico), y formulación de acuerdo con métodos normalizados. Según sea necesario, el revestimiento puede realizarse con un agente de revestimiento (por ejemplo, azúcar, gelatina, hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa), y se puede emplear un revestimiento de dos o más capas.

20 Los agentes para uso externo como agentes parenterales se producen mediante métodos bien conocidos o prescripciones de uso general. Por ejemplo, se puede producir una pomada mediante la incorporación o la fusión de un principio activo en un material base. El material base de la pomada se selecciona entre material bien conocido o material de uso general. Por ejemplo, un único material o una mezcla de dos o más materiales se seleccionan entre ácidos grasos superiores y ésteres de ácidos grasos superiores (por ejemplo, ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ésteres de adipato, ésteres de miristato, ésteres de palmitato, ésteres de estearato, ésteres de oleato), ceras (por ejemplo, cera de abejas, espermaceti, cerasinas), tensioactivos (por ejemplo, ésteres de alquil éter fosfato polioxietilenados), alcoholes superiores (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico, alcohol etostearílico), aceites de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano), hidrocarburos (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida), glicoles (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de trementina), aceites animales (por ejemplo, aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualano, escualeno), agua, promotores de la absorción, y anti-irritantes. Además, se puede incluir un humectante, conservante, estabilizante, antioxidante o aroma.

35 Los agentes inyectables como agentes parenterales incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones y agentes inyectables sólidos que se van a disolver o suspender en un disolvente antes del uso. El agente inyectable se usa, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando un principio activo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, aceites vegetales, alcoholes, tales como propilenglicol, polietilenglicol, etanol, y mezclas de los mismos. Además, el agente inyectable puede contener un estabilizante, un adyuvante de la disolución (por ejemplo ácido glutámico, ácido aspártico, y Polysorbate 80 (marca comercial registrada)), un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente calmante, un tampón o un conservante. Dicho agente inyectable se produce esterilizando en la etapa final o empleando un proceso aséptico. Además, es también posible emplear un producto sólido aséptico tal como un producto liofilizado producido y esterilizado o disuelto en agua destilada aséptica para inyección u otro disolvente antes del uso.

45 Cuando el compuesto de la presente invención los agentes combinados del compuesto de la presente invención y otros agentes se utilizan para los fines anteriormente mencionados, se administran usualmente por vía sistémica o local, habitualmente mediante administración oral o parenteral. Las dosis que se van a administrar son diferentes dependiendo de las edades, los pesos corporales, los síntomas, los efectos terapéuticos, el método de administración, y el tiempo de tratamiento. Las dosis por persona adulta son generalmente de 1 ng a 1000 mg por dosis, una vez o varias veces al día, mediante administración oral, desde 0,1 ng a 100 mg por dosis, una vez o varias veces al día, mediante administración parenteral, o administración continua 1 a 24 horas al día por vía intravenosa. Evidentemente, como se ha mencionado anteriormente, las dosis que se van a usar varían dependiendo de las diversas dolencias. Por lo tanto, pueden ser suficientes en algunos casos dosis menores que los intervalos especificados anteriormente, y son necesarias en algunos casos dosis mayores que los intervalos especificados anteriormente.

#### [Ejemplos]

60 En lo sucesivo en este documento, la presente invención se describe con detalle con referencia a los Ejemplos mencionados a continuación, pero la presente invención no se limita a los mismos.

65 Los disolventes entre paréntesis que se muestran en la separación cromatográfica y la TLC indican cada uno el disolvente eluido o el disolvente en desarrollo utilizado, y la relación se expresa en relación por volumen. La descripción "sílice NH" representa que la PLACA DE TLC CHROMATOREX NH (N.º de catálogo; 3800003) fabricada por FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.; y "sílice DNH" representa que se utiliza la PLACA DE TLC CHROMATOREX

NH (N.º de catálogo; 3800403) fabricada por FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.;

Se realizó la CL-EM/ELSD en las siguientes condiciones:

5 {Columna: Waters ACQUITY C<sub>18</sub> (diámetro de partículas: 1,7 x 10<sup>-6</sup>; longitud de la columna: 30 x 2,1 mm de D.I.); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; fase móvil (A): solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 %; fase móvil (B): solución de acetonitrilo-ácido fórmico al 0,1 %; gradiente (velocidad de la fase móvil (A): fase móvil (B)): [0 min] 95:5; [0,1 min] 95:5; [1,2 min] 5:95; [1,4 min] 5:95; [1,41 min] 95:5; [1,5 min] 95:5; detector: UV (PDA), ELSD, MS}

10 La descripción entre paréntesis en los datos de RMN data muestra un disolvente utilizado para la medición.

15 El nombre de los compuestos usados en esta memoria descriptiva se denomina utilizando ACD/Nombre (marca comercial registrada) fabricado por Advanced Chemistry Development Inc., que es un programa informático para nombrar compuestos de acuerdo con las regulaciones de la IUPAC, o nombrados de acuerdo con el método de denominación de la IUPAC.

Ejemplo 1

20 4-[(6-cloro-3-piridinil)oxi]-6,7-dimetoxi quinolina

25 En corriente de nitrógeno, una solución de 4-cloro-6,7-dimetoxi quinolina (1,00 g) (N.º de registro CAS: 35654-56-9) en clorobenceno (9 ml), 6-cloropiridin-3-ol (0,65 g), y trietilamina (11,3 ml) se colocaron en un matraz de cuatro bocas de 100 ml, y la mezcla se agitó a temperatura de baño (140 °C) durante cinco días. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la anterior agua y acetato de etilo, y la solución se separó. La capa de agua se extrajo de nuevo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lavó con una solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:8) para obtener el compuesto del título (1,16 g) que tiene los siguientes valores de las propiedades físicas.

30 CCF: Rf 0,22 (hexano: acetato de etilo = 1:3);  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,52, 8,48, 7,87 - 7,85, 7,66, 7,49, 7,43, 6,65, 3,95, 3,93.

Ejemplo 2:

35 5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinamina

40 En corriente de nitrógeno, una solución del compuesto (1,15 g) producido en el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano (THF) (18 ml), 1,0 mol/l litio bis(trimetilsilil)amida (LHDMS) (5,45 ml), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo (0,19 g), y 2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenilo (0,15 g) se colocaron en un matraz de cuatro bocas de 200 ml, y la mezcla se agitó a temperatura de baño (80 °C) durante 16,5 horas. Además, 6 mol/l de ácido clorhídrico (10 ml) se añadieron al anterior, y la mezcla se agitó a temperatura de baño (80 °C) durante dos horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación, se añadieron una solución acuosa de hidrógeno bicarbonato de sodio y acetato de etilo, y la solución resultante se separó. La capa de agua se extrajo de nuevo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lavó con una solución salina saturada, y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo → acetato de etilo: metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (0,80 g) que tiene los siguientes valores de las propiedades físicas.

45 CCF: Rf 0,51 (acetato de etilo: metanol = 4:1);  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,45, 7,89, 7,51, 7,38 - 7,36, 6,56, 6,42, 6,05, 3,94.

50 Ejemplo 3:

2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-2H-cromeno-3-carboxilato de etilo

55 1,3-ciclohexanodiona (N.º de registro CAS: 504-02-9) (13,25 g) se disolvió en N,N-dimetil formamida (DMF) (200 ml) a temperatura ambiente, y se añadieron al anterior *tert*-butóxido de potasio (13,26 g) (E)-2-ciano-3-etoxi-2-propenoato de etilo (N.º de registro CAS: 94-05-3) (20,00 g). La mezcla se agitó durante 21 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadieron a la anterior 2 mol/l de una solución acuosa de ácido clorhídrico, y la mezcla se agitó. Se añadieron adicionalmente acetato de etilo y agua, y se extrajo la capa orgánica. El extracto se lavó con una solución salina saturada, después se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (23,62 g) que tiene los siguientes valores de las propiedades físicas.

60 CCF: Rf 0,35 (hexano: acetato de etilo = 1:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37, 2,19, 2,61, 2,92, 4,36, 8,63.

65 Ejemplo 4:

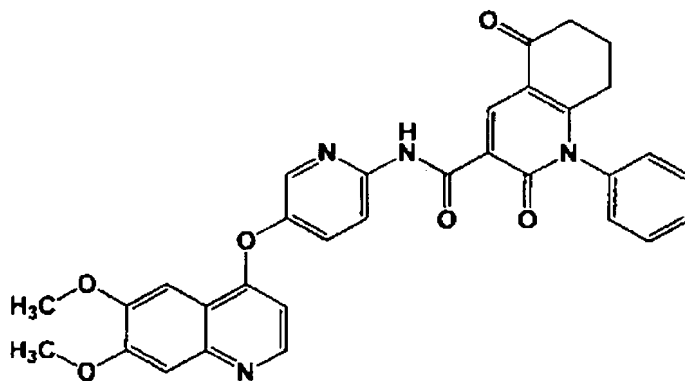
## Ácido 2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolin carboxílico

El compuesto (10,00 g) producido en el Ejemplo 3 se disolvió en etanol (200 ml) a temperatura ambiente, se añadió anilina (3,94 g) al anterior, y la mezcla se agitó durante seis horas. Los sólidos precipitados de la solución de reacción se recogieron por filtración a través de un embudo Kiriya, y se lavaron con etanol. El residuo obtenido se secó a presión reducida a 60 °C. Se obtuvo el compuesto del título (4,01 g) que tenía los siguientes valores de las propiedades físicas.

CCF: Rf 0,37 (diclorometano: metanol = 9:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,11, 2,60, 7,25, 7,63, 9,21.

Ejemplo 5 (de referencia):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida



El compuesto (105 mg) producido en el Ejemplo 4 y hexafluorofosfato de O-(7-aza-1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametil uronio (HATU) (192 mg) se disolvieron en DMF (2 ml) a temperatura ambiente, diisopropiletilamina (DIPEA) (0,17 ml) y el compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo 2 se añadieron al anterior, y la mezcla se agitó durante 21 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 30:70 → 0:100 → acetato de etilo: metanol = 70:30) para obtener el compuesto del título (116 mg) que tenía los siguientes valores de las propiedades físicas.

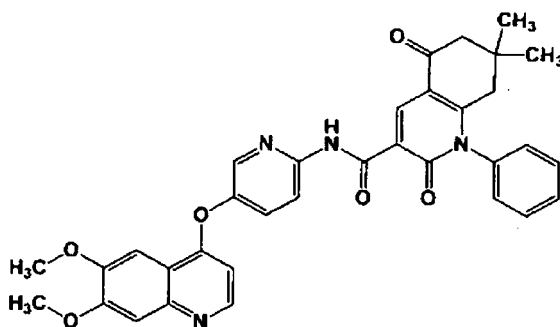
CCF: Rf 0,76 (acetato de etilo: metanol = 5:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,13, 2,60, 4,05, 6,44, 7,25, 7,42, 7,53, 7,63, 8,22, 8,48, 8,51, 9,32, 11,93.

Ejemplos 5(1) a 5(54)

Los compuestos ejemplo siguientes se obtuvieron por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 5, usando el compuesto producido en el ejemplo 2 y los derivados de ácido carboxílico correspondientes en lugar del compuesto producido en el ejemplo 4.

Ejemplo 5(1):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-7,7-dimetil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinocarboxamida



CCF: Rf 0,75 (acetato de etilo:metanol = 5:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,06, 2,43, 2,48, 4,05, 6,45, 7,25, 7,43, 7,54, 7,55-7,65, 8,22, 8,48, 8,51,9,32, 11,92.

Ejemplo 5(2):

5 N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinolin]-3'-carboxamida

CCF: Rf 0,69 (acetato de etilo:metanol = 5:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,39, 0,54, 2,41, 2,48, 4,05, 6,45, 7,22, 7,43, 7,53, 7,55-7,62, 8,22, 8,49,8,51,9,36, 11,92.

10 (Subproducto) N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-8'-hidroxi-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamida

CCF: Rf 0,68 (acetato de etilo:metanol = 5:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,44, 0,61, 1,89, 3,39, 3,45, 4,10, 4,14, 6,76, 7,19, 7,47, 7,58-7,65, 7,86, 8,25, 8,63, 9,27, 12,05.

Ejemplo 5(3):

15

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-etil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,70 min);

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,41-1,46, 2,25-2,29, 2,62-2,65, 3,07-3,11, 4,06, 4,26-4,30, 6,45-6,47, 7,43, 7,55, 7,55-7,60, 8,29-8,31,8,50-8,53, 9,21, 12,23.

Ejemplo 5(4):

25

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(4-fluorobencil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,80 min);

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,14-2,20, 2,58-2,63, 2,96-3,01, 4,06, 5,50, 6,45-6,47, 6,89-7,10, 7,26-7,37, 7,43, 7,55, 7,57-7,61, 8,29-8,30, 8,50-8,54, 9,29, 12,10.

Ejemplo 5(5):

35

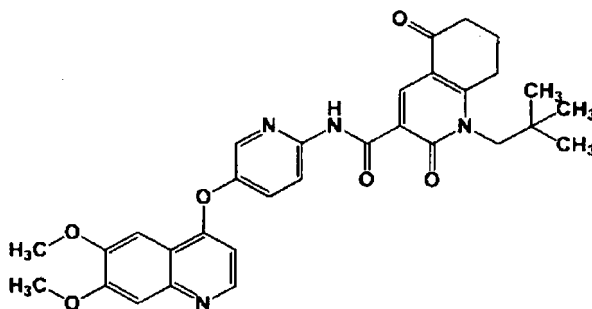
N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,67 min);

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,20-2,30, 2,60-2,64, 3,00-3,30, 3,45-3,55, 4,06, 4,15-4,20, 4,40- 4,60, 6,45-6,47, 7,44, 7,55-7,61, 8,30-8,31, 8,49-8,52, 9,20, 12,17.

Ejemplo 5(6):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



45

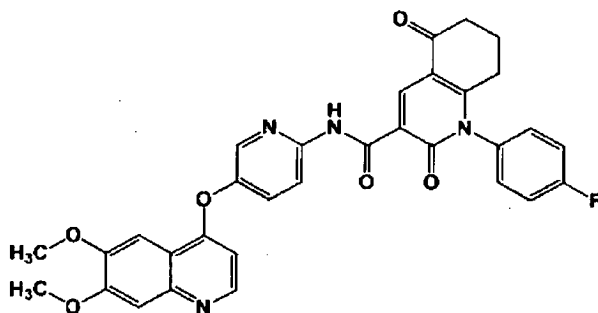
CCF: Rf 0,54 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,99, 2,09, 2,56, 3,19, 3,94, 4,25, 6,54, 7,40, 7,53, 7,86, 8,39, 8,48, 8,89, 12,19.

Ejemplo 5(7):

50

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



CCF: Rf 0,59 (diclorometano:metanol = 9:1);

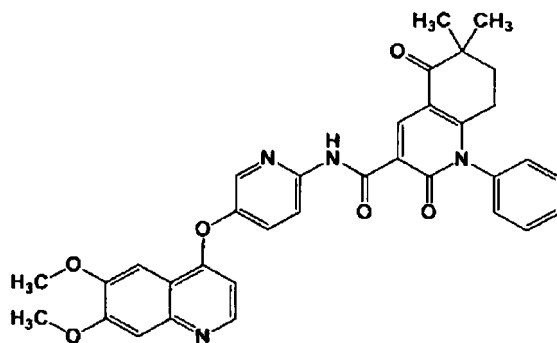
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,13, 2,60,4,05, 6,44, 7,24 - 7,35, 7,43, 7,54, 7,57, 8,23, 8,50, 9,32, 11,88.

5

Ejemplo 5(8):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-6,6-dimetil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

10



CCF: Rf 0,51 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,13, 1,80-1,90, 2,40-2,60, 3,92, 3,94, 6,53-6,55, 7,40, 7,50-7,53, 7,57-7,66, 7,84-7,88, 8,34-8,36, 8,40-8,43, 8,47-8,49, 8,99, 11,98.

15

Ejemplo 5(9):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-isobutil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

20

CCF: Rf 0,50 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,94, 2,05-2,25, 2,49-2,65, 3,15-3,24, 3,93, 4,13, 6,54, 7,04, 7,53, 7,86, 8,38-8,45, 8,48, 8,89, 12,24.

Ejemplo 5(10):

25

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[(2R)-1-hidroxi-3-metil-2-butanil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,20 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,70, 1,11, 2,13, 2,41, 2,87-2,99, 3,35, 4,02, 4,07, 4,19, 4,88, 6,17, 7,19, 7,53, 7,86, 8,17, 8,37, 8,58, 8,61, 12,18.

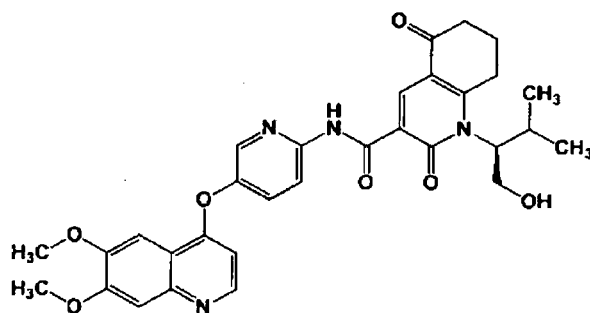
30

Ejemplo 5(11):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[(2S)-1-hidroxi-3-metil-2-butanil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

35



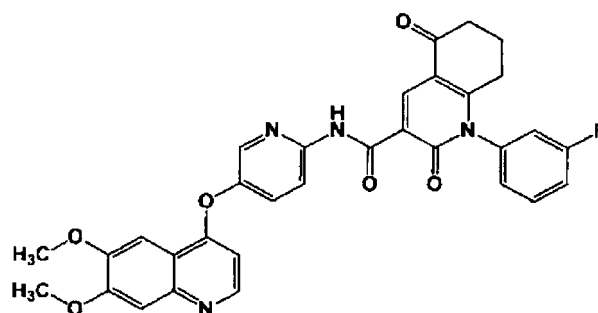


CCF: Rf 0,20 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,70, 1,11, 2,13, 2,41, 2,87-2,99, 3,35, 4,02, 4,07, 4,19, 4,88, 6,17, 7,19, 7,53, 7,86, 8,17, 8,37, 8,58, 8,61, 12,18.

Ejemplo 5(12):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(3-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



CCF: Rf 0,56 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,13, 2,60, 4,05, 6,44, 7,07, 7,32, 7,43, 7,54, 7,59, 8,23, 8,49, 9,32, 11,85.

Ejemplo 5(13):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[1-(4-fluorofenil)etil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,15 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,81-1,95, 2,16-2,29, 2,40-2,75, 2,83-3,01, 3,45, 4,05, 4,06, 4,18, 4,48, 6,41, 7,39, 7,55, 7,61, 8,28, 8,46, 8,54, 9,08, 11,99.

Ejemplo 5(14):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,51 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,00-2,20, 2,45-3,07, 4,05, 4,06, 6,45, 7,03-7,12, 7,18-7,23, 7,43, 7,55, 7,58, 8,28, 8,50, 8,51, 9,23, 12,07.

Ejemplo 5(15):

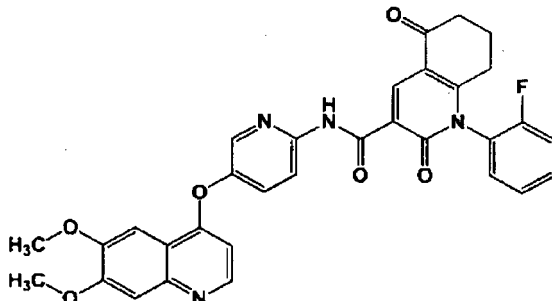
N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,50 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,00-2,20, 2,45-3,07, 4,05, 4,06, 6,45, 7,03-7,12, 7,18-7,23, 7,43, 7,55, 7,58, 8,28, 8,50, 8,51, 9,23, 12,07.

Ejemplo 5(16):

N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-1-(2-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



5

CCF: Rf 0,52 (acetato de etilo:metanol = 9:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,15, 2,63, 4,05, 6,44, 7,26 - 7,61, 8,22, 8,49, 9,33, 11,85.

10 Ejemplo 5(17):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclobutan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamida

15 CCF: Rf 0,71 (acetato de etilo:metanol = 5:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,178-1,93, 2,64, 2,73, 2,93, 3,02, 4,05, 6,45, 7,24, 7,42, 7,53-7,67, 8,22, 8,49, 9,29, 11,92.

Ejemplo 5(18):

20 N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-[(1S)-1-feniletíl]-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,69 (acetato de etilo:metanol = 5:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,01, 2,55, 2,95, 4,05, 4,06, 6,44, 7,19, 7,29-7,43, 7,55, 7,57, 8,28, 8,49-8,53, 9,25, 12,13.

25

Ejemplo 5(19):

1-ciclopropil-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

30 (LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,69 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 527 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(20):

35 1-(1-ciclopropil-2-hidroxietil)-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,71 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 571 (M+H)<sup>+</sup>.

40

Ejemplo 5(21):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[2-(metilsulfonil)-1-feniletíl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

45

CCF: Rf 0,67 (acetato de etilo:metanol = 5:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,20-2,80, 3,14, 3,92, 3,93, 4,61, 6,29, 6,49, 7,33, 7,39, 7,50, 7,83, 8,34, 8,45, 8,92, 11,80.

Ejemplo 5(22):

50

N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-(3-pentanyl)-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,80 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 557 (M+H)<sup>+</sup>.

55

Ejemplo 5(23):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

5

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,66 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 559 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(24):

10

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(1-hidroxi-3-metil-2-butanil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

15

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,71 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 573 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(25):

20

1-ciclobutil-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,74 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 541 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(26):

25

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[1-(4-fluorofenil)etil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

30

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,80 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 609 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(27):

35

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-(3-piridinil)-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,63 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 564 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(28):

40

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[2-(dimetilamino)etil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

45

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,51 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 558 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(29):

50

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(2-metoxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,65 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,19-1,35, 2,18, 2,62, 2,81, 3,16, 3,83, 4,06, 4,07, 4,99, 6,45, 7,27, 7,44, 7,56, 7,59, 8,31, 8,51, 8,54, 9,23, 12,24.

55

Ejemplo 5(30):

60

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(3-hidroxi-3-metil-2-butanil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,70 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 573 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(31):

65

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(3-oxetanil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,68 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 543 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 5(32):

1-(4,4-difluorociclohexil)-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

10 (LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,80 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 605(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(33):

15 N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,63 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 567 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 5(34):

1-(ciclopropilmetil)-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

25 (LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,75 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 541 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(35):

30 N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(3-metil-2-butanil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

35 (LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,82 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 557 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(36):

40 N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-hexil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,88 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 571 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(37):

45 1-[(1S)-1-ciclohexiletil]-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

50 (LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,92 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 597 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(38):

55 N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-(3-fenilpropil)-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,85 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 605 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(39):

60 1-[(1S)-1-ciclopropiletil]-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

65 (LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,79 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 555 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(40):

1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

5

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,80 min);  
 MASS (ESI, Pos.): 555 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5(41):

10

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(4-metilfenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,66 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,10, 2,48, 2,60, 4,05, 6,44, 7,13, 7,42, 7,53, 7,56, 8,21, 8,49, 8,50, 9,31, 11,94.

15

Ejemplo 5(42):

1-(4-clorofenil)-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

20

CCF: Rf 0,60 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,13, 2,60, 4,05, 6,45, 7,22, 7,42, 7,53, 7,57, 7,61, 8,23, 8,48, 8,50, 9,31, 11,85.

Ejemplo 5(43):

25

1-(2,4-difluorofenil)-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,33 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,17, 2,62, 4,06, 6,44, 7,14, 7,31, 7,43, 7,54, 7,57, 8,24, 8,50, 9,33, 11,79.

30

Ejemplo 5(44):

1-(2-clorofenil)-N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

35

CCF: Rf 0,29 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,14, 2,54, 2,64, 4,05, 6,44, 7,34, 7,43, 7,55, 7,57, 7,69, 8,23, 8,49, 8,51, 9,35, 11,85.

Ejemplo 5(45):

40

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(2-metilfenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,36 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,08-2,15, 2,36, 2,58-2,65, 4,05, 6,44, 7,15, 7,43-7,59, 8,23, 8,48-8,52, 9,35, 11,97.

45

Ejemplo 5(46):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

50

CCF: Rf 0,15 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,14, 2,48, 3,04, 3,30, 4,04, 4,05, 4,51, 5,11, 6,22, 7,19 - 7,42, 7,53, 7,73, 8,16, 8,40, 8,51, 8,86, 11,89.

Ejemplo 5(47):

55

N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-1-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,51 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,08-2,25, 2,30-2,70, 2,97-3,16, 3,16-3,40, 4,05, 4,06, 4,45-4,60, 4,88-5,19, 5,67-6,15, 6,26, 7,16-7,42, 7,53, 7,72, 8,18, 8,43, 8,52, 8,94, 11,90.

60

Ejemplo 5(48):

65

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-[(1R)-1-feniletíl]-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,51 (acetato de etilo);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,99-2,10, 2,40-2,70, 2,91, 4,06, 6,45, 7,21, 7,30-7,43, 7,55, 7,58, 8,29, 8,52,9,26, 12,14.

5 Ejemplo 5(49):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[(2S)-3-metil-2-butanil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

10 CCF: Rf 0,51 (acetato de etilo:metanol = 10:1)  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,74, 1,07, 1,70, 2,10-2,40, 2,48-2,73, 2,95-3,15, 3,96, 4,06, 4,07, 6,45, 7,43, 7,52-7,64, 8,31, 8,47-8,56, 9,21, 12,27.

Ejemplo 5(50):

15 1-(3-clorofenil)-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

20 CCF: Rf 0,72 (acetato de etilo:metanol = 19:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,98-2,07, 2,48-2,60, 3,93, 6,54, 7,40, 7,45-7,51, 7,67-7,69, 7,90, 8,36, 8,41, 8,48, 8,97, 11,89.

Ejemplo 5(51):

25 N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-1-(3-metilfenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,38 (acetato de etilo:metanol = 19:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,89-2,04, 2,36-2,62, 3,92-3,94, 6,54, 7,10-7,56, 7,86, 8,35, 8,42, 8,47-8,49, 8,97, 11,97.

Ejemplo 5(52):

30 N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-1-[(2R)-3-metil-2-butanil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

35 CCF: Rf 0,48 (acetato de etilo:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,74, 1,07, 1,70, 2,10-2,38, 2,49-2,75, 2,93-3,15, 3,88-4,02, 4,06, 4,07, 6,45, 7,43, 7,52-7,63, 8,31, 8,46-8,58, 9,21, 12,27.

Ejemplo 5(53):

40 N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

45 CCF: Rf 0,15 (acetato de etilo, NH sílice);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27, 2,14, 2,59, 2,73, 3,20, 4,05, 4,18, 6,44, 7,43, 7,53, 7,54, 7,70, 8,24, 8,49,8,51,9,28, 11,88.

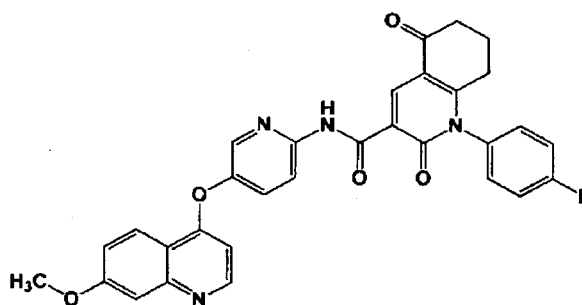
Ejemplo 5(54):

50 N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piperidin-3-carboxamida

CCF: Rf 0,32 (acetato de etilo);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,80, 1,91, 2,71, 2,77, 4,05, 6,45, 7,25, 7,43, 7,53-7,66, 8,21, 8,48, 8,50,9,11, 11,99.

Ejemplo 6:

55 1-(4-fluorofenil)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



El compuesto del título que tiene los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el Ejemplo 1 → Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 4 → Ejemplo 5, usando 4-cloro-7-

5 metoxi quinolina (n.º de registro CAS: 68500-37-8) en lugar de 4-cloro-6,7-dimetoxi quinolina.

CCF: Rf 0,73 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,92-2,09, 2,40-2,70, 3,93, 6,54, 7,29, 7,41-7,60, 7,87, 8,21, 8,36, 8,41, 8,61, 8,97, 11,94.

Ejemplo 6(1) a 6(38)

10 Los compuestos ejemplo siguientes se obtuvieron por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 6, usando 4-cloro-7-metoxi quinolina o un derivado de quinolina correspondiente en lugar de este y el compuesto producido en el ejemplo 4 o un derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar de este.

15 Ejemplo 6(1):

N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,30 (acetato de etilo, NH sílice);

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,98, 2,45-2,57, 3,92, 6,52, 7,28, 7,40, 7,44, 7,46, 7,57-7,67, 7,85, 8,20, 8,35, 8,40, 8,60, 8,97, 11,95.

Ejemplo 6(2):

25 N- {5-[(6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,77 min);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,05-2,20, 2,51-2,68, 3,97, 6,52, 7,25-7,26, 7,27-7,29, 7,41, 7,54- 7,67, 8,00, 8,22, 8,50, 8,55, 9,33, 11,93.

30 Ejemplo 6(3):

1-[(2S)-1-hidroxi-3-metil-2-butanil]-N-[5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

35 CCF: Rf 0,71 (acetato de etilo:metanol = 5:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,72, 1,12, 2,18, 2,48, 2,92-3,02, 3,31, 3,95, 4,04, 4,17, 4,77, 5,23, 6,23, 7,21, 7,78, 8,21, 8,24, 8,51, 8,55, 8,77, 12,16.

40 Ejemplo 6(4):

1-[(2R)-1-hidroxi-3-metil-2-butanil]-N-[5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

45 CCF: Rf 0,71 (acetato de etilo:metanol = 5:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,72, 1,12, 2,18, 2,48, 2,92-3,02, 3,31, 3,95, 4,04, 4,17, 4,77, 5,23, 6,23, 7,21, 7,78, 8,21, 8,24, 8,51, 8,55, 8,77, 12,16.

Ejemplo 6(5):

50 1-(3-fluorofenil)-N-[5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,43 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,93-2,08, 2,40-2,65, 3,93, 6,54, 7,27-7,55, 7,65-7,76, 7,87, 8,21, 8,34-8,47, 8,62, 8,98, 11,91.

55

Ejemplo 6(6):

2,5-dioxo-1-fenil-N-{5-[(7-(trifluorometil)-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

5 (LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 1,06 min);  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,00, 2,52-2,55, 6,88, 7,46-7,48, 7,58-7,66, 7,93-7,96, 8,40-8,44, 8,46, 8,57, 8,85, 8,99, 11,99.

Ejemplo 6(7):

10 1-ciclobutil-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,69 (acetato de etilo:metanol = 19:1);  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,70-1,90, 1,95-2,10, 2,35-2,60, 2,73-2,89, 3,04-3,15, 3,94, 4,89-5,03, 6,55, 7,30, 7,42, 7,88, 8,22, 8,40, 8,42, 8,62, 8,83, 12,16.

15 Ejemplo 6(8):

1-(2,2-dimetilpropil)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

20 CCF: Rf 0,65 (acetato de etilo:metanol = 19:1);  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,99, 2,00-2,16, 2,48-2,65, 3,15-3,22, 3,94, 4,12-4,38, 6,55, 7,30, 7,42, 7,88, 8,22, 8,39, 8,42, 8,62, 8,90, 12,20.

Ejemplo 6(9):

25 N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-6,6-dimetil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

30 CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo:metanol = 19:1);  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,13, 1,80-1,90, 2,34-2,56, 3,92, 6,54, 7,29, 7,41, 7,48-7,68, 7,87, 8,20, 8,35, 8,41, 8,61, 8,99, 11,98.

Ejemplo 6(10):

35 1-(4-clorofenil)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,52 (acetato de etilo:metanol = 19:1);  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,91-2,04, 2,37-2,60, 3,93, 6,54, 7,29, 7,41, 7,52, 7,72, 7,88, 8,20, 8,34, 8,41, 8,61, 8,97, 11,91.

40 Ejemplo 6(11):

N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(4-metilfenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

45 CCF: Rf 0,41 (acetato de etilo:metanol = 19:1);  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,91-2,03, 2,42, 2,40-2,60, 3,93, 6,54, 7,26-7,46, 7,87, 8,20, 8,36, 8,41, 8,61, 8,96, 11,97.

Ejemplo 6(12):

50 1-(4,4-difluorociclohexil)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,50 (acetato de etilo, NH sílice);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,81, 2,25, 2,31, 2,62, 3,08, 3,30, 3,98, 4,10, 6,43, 7,25, 7,42, 7,57, 8,24, 8,30, 8,51, 8,61, 9,19, 12,08.

55 Ejemplo 6(13):

1-(ciclopropilmetil)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

60 CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo, NH sílice);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,62, 1,15, 2,26, 2,64, 3,15, 3,98, 4,20, 6,43, 7,23, 7,42, 7,57, 8,23, 8,29, 8,51, 8,61, 9,22, 12,23.

Ejemplo 6(14):

65 1-[(1R)-1-ciclopropiletil]-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo, NH sílice);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,06, 0,30, 0,56, 0,77, 1,80, 2,24, 2,60, 2,89, 3,43, 3,98, 6,44, 7,22, 7,43, 7,56, 8,23, 8,30, 8,51, 8,61, 9,20, 12,29.

5 Ejemplo 6(15):

1-[(1S)-1-ciclopropiletil]-N-[5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

10 CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo, NH sílice);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,06, 0,30, 0,56, 0,77, 1,80, 2,24, 2,60, 2,89, 3,43, 3,98, 6,44, 7,22, 7,43, 7,56, 8,23, 8,30, 8,51, 8,61, 9,20, 12,29.

15 Ejemplo 6(16):

1-(4-fluorofenil)-N-[5-[(6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

20 CCF: Rf 0,69 (acetato de etilo:metanol = 5:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,13, 2,60, 3,97, 6,52, 7,29-7,35, 7,41, 7,55-7,60, 8,00, 8,23, 8,49, 8,54,9,32, 11,88.

Ejemplo 6(17):

1-isobutil-N-[5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

25 CCF: Rf 0,34 (acetato de etilo:metanol = 19:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,94, 2,08-2,20, 2,40-2,60, 3,12-3,26, 3,94, 4,12, 6,55, 7,30, 7,42, 7,88, 8,22, 8,39, 8,41, 8,62, 8,90, 12,24.

30 Ejemplo 6(18):

N-[5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclobutan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamida

35 CCF: Rf 0,56 (acetato de etilo:metanol = 19:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,65-1,91, 2,63-2,74, 3,93, 7,29, 7,45, 7,46-7,53, 7,58-7,71, 7,87, 8,20, 8,36, 8,41, 8,61, 8,94, 11,94.

Ejemplo 6(19):

40 1-(2,4-difluorofenil)-N-[5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

45 CCF: Rf 0,51 (acetato de etilo);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,16, 2,62, 3,97, 6,42, 7,10-7,33, 7,42, 7,56, 8,21-8,24, 8,49, 8,60, 9,33, 11,79.

Ejemplo 6(20):

1-(2-clorofenil)-N-[5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

50 CCF: Rf 0,40 (acetato de etilo);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,14, 2,55, 2,63, 3,97, 6,41, 7,23, 7,35, 7,42, 7,53-7,58, 7,68, 8,21, 8,23,8,49,8,60,9,34, 11,84.

Ejemplo 6(21):

55 N-[5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-1-(2-metilfenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

60 CCF: Rf 0,44 (acetato de etilo);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,15-2,20, 2,35, 2,58-2,67, 3,97, 6,41, 7,15, 7,24, 7,41-7,49, 7,56, 8,21, 8,23, 8,49, 8,60, 9,34, 11,96.

Ejemplo 6(22):

65 1-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-N-[5-[(6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,15 (acetato de etilo, NH sílice);

## ES 2 798 150 T3

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,87, 2,18, 2,40, 2,62, 2,94, 3,44, 3,98, 4,10, 4,18, 4,50, 6,46, 7,38, 7,58, 7,62, 7,92, 8,28, 8,49, 8,57, 9,02, 12,02.

Ejemplo 6(23):

5

1-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,15 (acetato de etilo, NH sílice);

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,95, 2,21, 2,38-2,69, 2,95, 3,42, 3,68, 3,97, 4,15, 4,46, 6,40, 7,23, 7,39, 7,61, 8,24, 8,28, 8,53, 8,58, 9,10, 11,99.

Ejemplo 6(24):

15 N-{5-[(6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(2-metilfenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,25 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,12, 2,26, 2,60, 3,97, 6,51, 7,15, 7,40-7,49, 7,58, 8,00, 8,23, 8,49, 8,55,9,34, 11,98.

20 Ejemplo 6(25):

1-(2-clorofenil)-N-{5-[(6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,25 (acetato de etilo, NH sílice);

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,15, 2,57, 2,63, 3,97, 6,51, 7,35-7,61, 7,68, 8,00, 8,23, 8,50, 8,55, 9,34, 11,86.

Ejemplo 6(26):

30 1-(2,4-diflorofenil)-N-{5-[(6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,25 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,18, 2,62, 3,97, 6,51, 7,18, 7,21-7,40, 7,41, 7,57, 8,01, 8,24, 8,50, 8,55, 9,32, 11,79.

Ejemplo 6(27):

35

1-[(1S)-1-ciclopropiletil]-N-{5-[(6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,60 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,03-0,13, 0,20-0,40, 0,49-0,67, 0,69-0,89, 1,81, 2,09-2,42, 2,47- 2,72, 2,89, 3,31-3,52, 3,98, 6,53, 7,42, 7,55-7,64, 8,00, 8,31, 8,53, 8,56, 9,21, 12,30.

Ejemplo 6(28):

45 1-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,54 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,07-2,29, 2,36-2,68, 2,97-3,16, 3,17-3,43, 3,96, 4,45-4,62, 4,95-5,23, 5,68-6,05, 6,22, 7,12-7,43, 7,72, 8,17, 8,23, 8,47-8,56, 8,86, 11,90.

Ejemplo 6(29):

55 1-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,58 (acetato de etilo);

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,00, 2,05, 2,40-2,80, 2,96, 3,98, 6,43, 7,08, 7,18-7,29, 7,42, 7,58, 8,24, 8,28, 8,51, 8,61, 9,25, 12,07.

Ejemplo 6(30):

N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-[(1R)-1-feniletil]-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

65 CCF: Rf 0,58 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,99-2,10, 2,40-2,70, 2,90, 3,98, 6,43, 7,22, 7,27-7,43, 7,59, 8,24, 8,28, 8,52,8,61,9,26, 12,13.

## Ejemplo 6(31):

1-(2-fluorofenil)-N-{5-[(6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,60 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,06-2,25, 2,63, 3,97, 6,52, 7,42, 7,51-7,67, 7,99, 8,23, 8,50, 8,55, 9,33, 11,85.

## Ejemplo 6(32):

1-(3-fluorofenil)-N-{5-[(6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,66 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,04-2,26, 2,53-2,70, 3,97, 6,52, 6,99-7,14, 7,27-7,36, 7,37-7,44, 7,52-7,68, 7,99, 8,23, 8,49, 8,55, 9,32, 11,85.

## Ejemplo 6(33):

N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[(2S)-3-metil-2-butanil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,57 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,74, 1,07, 1,70, 2,10-2,34, 2,45-2,76, 2,94-3,14, 3,86-3,96, 3,98, 6,42, 7,21-7,25, 7,43, 7,58, 8,24, 8,30, 8,52, 8,61, 9,21, 12,27.

## Ejemplo 6(34):

1-(2-fluorofenil)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,35 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,96-2,18, 2,30-2,60, 3,93, 6,54, 7,29, 7,41, 7,44-7,72, 7,88, 8,21, 8,36, 8,41, 8,61, 9,00, 11,81.

## Ejemplo 6(35):

N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(3-metilfenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,50 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,94-2,05, 2,40, 2,45-2,60, 3,93, 6,54, 7,22-7,55, 7,87, 8,21, 8,36,8,42,8,62,8,97,11,97.

## Ejemplo 6(36):

1-(3-clorofenil)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,74 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,98-2,07, 2,45-2,60, 3,93, 6,54, 7,29, 7,41, 7,46-7,51, 7,66- 7,69, 7,87, 8,20, 8,36, 8,41, 8,61, 8,97, 11,89.

## Ejemplo 6(37):

N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[(2R)-3-metil-2-butanil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,74, 1,07, 1,70, 2,12-2,38, 2,47-2,74, 2,95-3,20, 3,90-3,95, 3,98, 6,43, 7,20-7,25, 7,43, 7,58, 8,24, 8,30, 8,52, 8,61, 9,21, 12,26.

## Ejemplo 6(38):

1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,15 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28, 2,14, 2,62, 2,75, 3,10, 3,97, 4,18, 6,41, 7,22, 7,42, 7,52-7,60, 7,70, 8,21, 8,23, 8,48, 8,60, 9,27, 11,87.

Ejemplo 7:

N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)amino]-2-piridil]carbamato de *tert*-butilo

- 5 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (n.º de registro CAS: 13790-39-1) (450 mg) y (5-aminopiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (420 mg) se disolvieron en N,N-dimetil acetamida (DMA) (20 ml) a temperatura ambiente. Se le añadió 4 mol/l de ácido clorhídrico-dioxano (0,5 ml) a 50 °C y la mezcla se agitó. A continuación, la solución resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante tres horas. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió metil *tert*-butil éter (MTBE) a la solución de reacción, los sólidos precipitados de la solución de reacción se recogieron por  
10 filtración a través de un embudo de Kiriya y se lavaron con MTBE. El residuo resultante se secó a presión reducida a 60 °C. Se obtuvo el compuesto del título (821 mg) que tiene los valores de propiedad física siguientes.  
CCF: Rf 0,45 (acetato de etilo:metanol = 5:1);  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,49, 4,00, 7,34, 7,88, 8,05, 8,32, 8,56, 8,84, 10,02, 11,54.

15 Ejemplo 8:

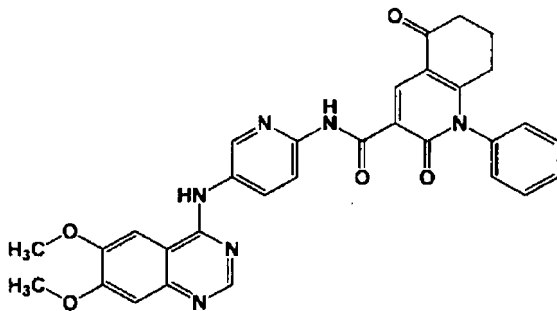
N<sup>5</sup>-(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)piridin-2,5-diamina

- 20 El compuesto (800 mg) producido en el ejemplo 7 se disolvió en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, se le añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió bicarbonato de sodio saturado agua a la solución de reacción y se agitó. Se añadieron más acetato de etilo y agua y la capa orgánica se extrajo. Se añadieron THF y agua a la capa acuosa y la capa orgánica se extrajo. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadieron acetato de  
25 etilo y hexano al residuo resultante, seguido de agitación a temperatura ambiente. El sólido se lavó con éter en forma de suspensión. El residuo recogido por filtración a través de un embudo de Kiriya se secó a presión reducida a 60 °C para obtener el compuesto del título (598 mg), que tiene los valores de propiedad física siguientes.  
CCF: Rf 0,16 (acetato de etilo:metanol = 5:1);  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,91, 5,83, 6,49, 7,12, 7,65, 7,82, 8,09, 8,30, 9,36.

30

Ejemplo 9:

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)amino]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



35

- El compuesto producido en el ejemplo 4 (76 mg) y HATU (154 mg) se disolvieron en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. A la solución resultante se le añadió DIPEA (0,14 ml) y el compuesto producido en el ejemplo 8 (80 mg) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió bicarbonato de  
40 sodio acuoso saturado y se agitó. Se añadieron más acetato de etilo y agua y la capa orgánica se extrajo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 30:70 → 0:100 → acetato de etilo:metanol = 70:30) para obtener el compuesto del título (57 mg), que tiene los valores de propiedad física siguientes.  
45 CCF: Rf 0,59 (acetato de etilo:metanol = 5:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,10, 2,58, 4,04, 7,04, 7,13, 7,25, 7,59, 8,20, 8,41, 8,50, 8,64, 9,30, 11,82.

Ejemplos 9(1) a 9(4)

- 50 Los compuestos ejemplo siguientes se obtuvieron por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el Ejemplo 7 → Ejemplo 8 → Ejemplo 9, usando 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina o un derivado de quinolina correspondiente en el lugar de esta, (5-aminopiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo o un derivado de amina correspondiente en lugar de este y el compuesto producido en el ejemplo 4.

Ejemplo 9(1):

Trifluoroacetato de N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)amino]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

5 CCF: Rf 0,21 (diclorometano:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,86-2,14, 2,49-2,62, 3,98, 4,02, 6,75, 7,35-7,40, 7,41-7,52, 7,53-7,73, 7,94-8,07, 8,36-8,56, 8,99, 10,42, 12,03, 14,00.

10 Ejemplo 9(2):

N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)amino]fenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,75 min);  
 15 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub> OD): δ 2,04-2,13, 2,56-2,64, 4,01, 4,02, 6,82, 7,24, 7,35-7,42, 7,59-7,67, 7,69, 7,75-7,79, 8,19, 9,17.

Ejemplo 9(3):

N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)amino]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

20 CCF: Rf 0,63 (acetato de etilo:metanol:amoniacuoso = 9:1:0,5);  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,90-2,05, 2,40-2,60, 3,89, 6,70, 7,18, 7,25, 7,42-7,50, 7,54-7,68, 7,86, 8,22-8,40, 8,97, 8,99, 11,85.

25 Ejemplo 9(4):

N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)amino]fenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,79 min);  
 30 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub> OD): δ 1,94-2,07, 2,50-2,58, 3,94, 3,96, 7,18, 7,43-7,51, 7,57-7,68, 7,75, 7,87, 8,50, 8,95,9,69, 11,48.

Ejemplo 10:

5-[(E)-{3-(benciloxi)fenil}imino]metil-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

35 Se colocaron 3-benciloxianilina (25 g), ácido de Meldrum (22 g), ortoformiato de etilo (22 g) y etanol (25 ml) en un matraz con forma de berenjena de 200 ml. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 80 min y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, el polvo precipitado se recogió por filtración. El polvo se lavó con etanol (50 ml) y se secó para obtener el compuesto del título (43 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.  
 40 CCF: Rf 0,48 (hexano:acetato de etilo = 2:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,66,5,15,6,88,7,11,7,30-7,45, 8,60, 11,2.

Ejemplo 11:

45 7-(benciloxi)-4(1H)-quinolinona

El compuesto producido en el ejemplo 10 (42 g) y 1,2-diclorobenceno (420 ml) se pusieron en un matraz con forma de berenjena de 1 l. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 5,5 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, el polvo precipitado se recogió por filtración. El polvo se lavó con metanol (84 ml) y se secó para obtener el compuesto del título (18 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.  
 50 CCF: Rf 0,60 (acetato de etilo:metanol = 9:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,19, 5,92, 6,98, 7,32 - 7,43, 7,77, 7,97.

Ejemplo 12:

55 7-(benciloxi)-4-cloroquinolinona

En atmósfera de argón, se pusieron el compuesto producido en el ejemplo 11 (17 g), tolueno (34 ml) y oxiclورو de fósforo (10 g) en un matraz con forma de berenjena de 300 ml. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 2,5 horas, se dejó enfriar a 70 °C y se diluyó con acetato de etilo (135 ml). A continuación, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se neutralizó con 2 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Así, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (18 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.  
 60 CCF: Rf 0,60 (hexano:acetato de etilo = 2:1);  
 65 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,22, 7,34 - 7,51, 8,13, 8,86.

## Ejemplo 13:

## 7-(benciloxi)-4-[(6-cloro-3-piridinil)oxi]quinolinona

5 El compuesto producido en el ejemplo 12 (15 g), 6-cloropiridin-3-ol (8,3 g), 4-dimetilaminopiridina (7,5 g) y tolueno (75 ml) se pusieron en un matraz con forma de berenjena de 300 ml. La mezcla se calentó a 110 °C durante 6,5 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se le añadieron agua y acetato de etilo y la solución resultante se separó. La solución extraída se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Después, el residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo y cristalizó mediante la adición de metanol a la solución. Los precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (15 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

CCF: Rf 0,37 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,24, 6,46, 7,31 - 7,52, 8,19, 8,34, 8,65.

## Ejemplo 14:

## 5- [[7-(benciloxi)-4-quinolinil] oxi]-2-piridinamina

20 En atmósfera de argón, una solución del compuesto producido en el ejemplo 13 (5 g) en THF (25 ml), 1,0 mol/l de LHMDs (3,5 ml), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo (0,63 g) y 2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenilo (0,73 g) se pusieron en un matraz con forma de berenjena diámetro 4 de 200 ml y la mezcla se agitó a 70 °C. Se confirmó la desaparición del material de partida, el producto resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se añadieron agua y acetato de etilo y la solución se separó. Después de la extracción con acetato de etilo, la solución se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en acetonitrilo (100 ml) y se añadieron a la suspensión 2,0 mol/l de ácido clorhídrico (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadieron 1,0 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo y la solución se separó. La solución extraída se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1→0:1) para obtener el compuesto del título (2,9 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

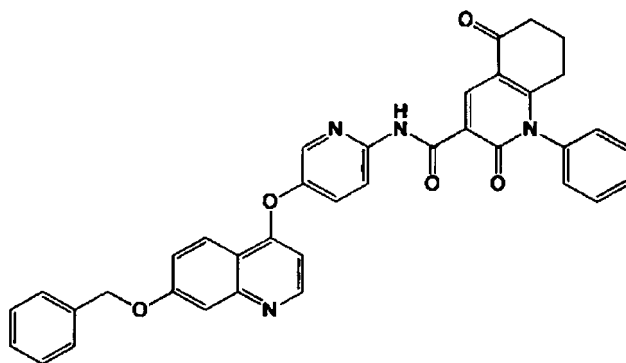
CCF: Rf 0,33 (diclorometano:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,29, 6,06, 6,41, 6,55, 7,31 - 7,52, 7,88, 8,20, 8,56.

## Ejemplo 15:

## N-(5-[[7-(benciloxi)-4-quinolinil]oxi]-2-piridinil)-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

40



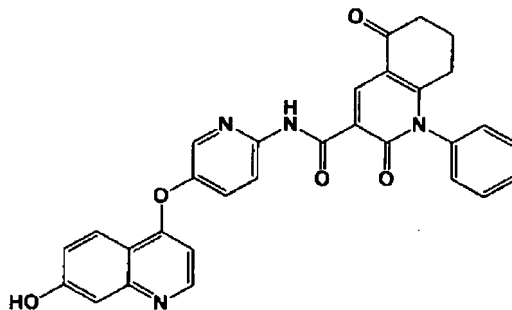
El compuesto producido en el ejemplo 14 (800 mg), el compuesto producido en el ejemplo 4 (660 mg), DIPEA (1,2 ml) y DMF (16 ml) se pusieron en un matraz con forma de berenjena de 30 ml y finalmente se le añadió HATU (1,1 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de confirmar la desaparición del material de partida, se añadieron agua y acetato de etilo y la solución resultante se separó. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y después se lavó con agua y una solución salina saturada, secuencialmente en este orden y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo y cristalizó mediante la adición de metanol. El precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (1,2 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

CCF: Rf 0,74 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,11, 2,59, 5,23, 6,42, 7,25 - 7,63, 8,20, 8,24, 8,49, 8,59, 9,32, 11,92.

Ejemplo 16:

N-[5-[(7-hidroxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



5

El compuesto producido en el ejemplo 15 (500 mg), hidróxido de paladio al 20 %-carbono (250 mg), acetato de etilo (18 ml) y metanol (2 ml) se pusieron en un matraz con forma de berenjena de 200 ml. En atmósfera de hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas, seguido de filtración a través de Celite. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (360 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

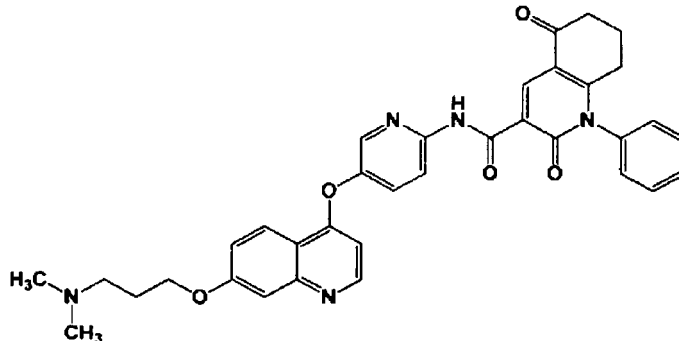
10

CCF: Rf 0,63 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,00, 2,50, 6,44, 7,19, 7,25, 7,46, 7,60, 7,85, 8,15, 8,34, 8,41, 8,53, 8,97, 10,28, 11,95.

15 Ejemplo 17:

N-[5-[(7-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



20

El compuesto producido en el ejemplo 16 (50 mg) se disolvió en THF (1 ml) a temperatura ambiente y se añadieron 3-(dimetilamino)-1-propanol (30 mg), 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (50 mg) y tributilfosfina (0,071 ml) secuencialmente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 20 horas y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 30:70 → 0:100 → acetato de etilo:metanol = 70:30) para obtener el compuesto del título (22 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

25

CCF: Rf 0,75 (acetato de etilo:metanol = 5:1, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,11, 2,34, 2,59, 4,19, 6,40, 7,25, 7,40, 7,54, 7,62, 8,20, 8,23, 8,49, 8,59, 9,33, 11,92.

30

Ejemplos 17(1) a 17(8)

Los compuestos ejemplo siguientes se obtuvieron por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en Ejemplo 16 → Ejemplo 17, usando el compuesto producido en el ejemplo 16 y derivados de alcohol correspondientes en lugar de 3-(dimetilamino)-1-propanol.

35

Ejemplo 17(1):

N-[5-[[7-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-4-quinolinil]oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

40

CCF: Rf 0,78 (acetato de etilo:metanol = 5:1, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,35, 2,09, 2,60, 4,36, 6,41, 7,21, 7,44, 7,55, 7,58-7,65, 8,21, 8,22, 8,49, 8,60,9,32, 11,92.

Ejemplo 17(2):

5 N-[5-({7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,33 (acetato de etilo, DNH sílice);

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,00-2,20, 2,45-2,52, 2,53-2,65, 3,72-3,75, 4,18-4,22, 6,40-6,42, 7,20-7,30, 7,40-7,41, 7,53-7,70, 8,19-8,22, 8,47-8,50, 8,58-8,60, 9,32, 11,92.

[Ejemplo 17(3):

15 N-[5-({7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,80 (acetato de etilo:metanol = 5:1, NH sílice);

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,10, 2,56-2,64, 2,90, 3,76, 4,29, 6,42, 7,22-7,28, 7,40, 7,53-7,65, 8,20, 8,22, 8,49, 8,60, 9,33, 11,92.

Ejemplo 17(4):

25 1-[(2S)-1-hidroxi-3-metil-2-butanil]-N-[5-({7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,18 (acetato de etilo, DNH sílice);

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,73, 1,13, 1,98-2,11, 2,12-2,26, 2,38-2,63, 2,82-3,08, 3,18-3,41, 3,70-3,79, 3,99-4,08, 4,09-4,27, 4,56-4,79, 6,26, 7,21, 7,26-7,29, 7,74, 8,18-8,27, 8,48-8,59, 8,86, 12,15.

Ejemplo 17(5):

35 1-(2,2-dimetilpropil)-N-[5-({7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,41 (acetato de etilo, DNH sílice);

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,06, 2,01-2,13, 2,14-2,30, 2,44-2,52, 2,53-2,69, 3,01-3,16, 3,67- 3,79, 4,21, 6,42, 7,23, 7,42, 7,57, 8,23, 8,29, 8,53, 8,60, 9,22, 12,18.

Ejemplo 17(6):

45 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[5-({7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,50 (acetato de etilo:metanol = 10:1, NH sílice);

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,01-2,21, 2,46-2,52, 2,54-2,66, 2,76, 3,69-3,77, 4,03, 4,20, 6,42, 7,22, 7,41, 7,52, 7,53-7,60, 8,17-8,26, 8,48, 8,59, 9,28, 11,90.

Ejemplo 17(7):

55 1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-[5-({7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,50 (acetato de etilo:metanol = 10:1, NH sílice);

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28, 2,01-2,22, 2,45-2,53, 2,54-2,66, 2,69-2,80, 3,20, 3,68-3,78, 4,16-4,25, 6,41, 7,19-7,25, 7,41, 7,52-7,60, 7,69, 8,16-8,26, 8,49, 8,59, 9,28, 11,87.

Ejemplo 17(8):

65 1-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-N-[5-({7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,62 (acetato de etilo:metanol = 10:1, NH sílice);

65 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,93-2,17, 2,41-2,64, 2,81-3,13, 3,74, 4,21, 6,42, 7,02-7,13, 7,18- 7,26, 7,42, 7,57, 8,23, 8,28, 8,51, 8,60, 9,25, 11,99-12,11.

Ejemplo 18:



(4-bromofenil)(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)metanona

5 A temperatura ambiente, 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (224 mg), 4- bromobenzaldehído (221 mg) y yoduro de 1,3-  
dimetil imidazolio (74 mg) se pusieron en un matraz con forma de berenjena de 50 ml y la mezcla se suspendió en  
1,4-dioxano (3 ml). A temperatura ambiente, se añadió hidruro de sodio al 60 % (52 mg) y se agitó. A continuación,  
la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante una hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, la  
solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se añadió agua a la solución (10 ml). Los cristales  
10 precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (196 mg), que tenía los valores de  
propiedad física siguientes.

CCF: Rf 0,31 (hexano:acetato de etilo =1:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,99, 4,10, 7,42, 7,43, 7,64-7,68, 7,84-7,88, 9,23.

Ejemplo 19:

15

{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)carbonil]fenil}carbarnato de 2-metil-2-propanilo

20 En atmósfera de argón, el compuesto producido en el ejemplo 18 (149 mg), carbarnato de *terc*-butilo (51 mg), aducto  
de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (21 mg), 4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno (35 mg) y carbonato  
de cesio (182 mg) se suspendieron en 1,4-dioxano (4 ml) en un matraz con forma de berenjena de 50 ml. A  
continuación, la suspensión se calentó a 100 °C, se agitó durante 12 horas y después se dejó enfriar a temperatura  
ambiente. Se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y  
una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, el disolvente se  
25 eliminó por destilación a presión reducida, seguido de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice  
(hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (145 mg), que tenía los valores de propiedad  
física siguientes.

CCF: Rf 0,17 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,53, 3,96, 4,09, 6,73, 7,33, 7,40, 7,47-7,51, 7,92-7,96, 9,22.

30 Ejemplo 20:

Clorhidrato de (4-aminofenil) (6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)metanona

35 El compuesto producido en el ejemplo 19 (41 mg) se suspendió en metanol (0,5 ml) en un matraz con forma de  
berenjena de 50 ml a temperatura ambiente. Se añadieron 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/solución de acetato de  
etilo (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se concentró para  
obtener el compuesto del título (35 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

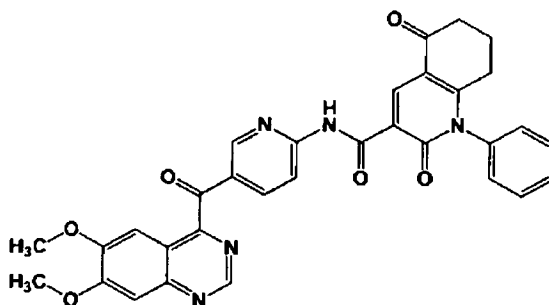
CCF: Rf 0,48 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,79, 4,01, 6,57 - 6,60, 7,06, 7,46, 7,54 - 7,57, 9,14.

40

Ejemplo 21:

N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)carbonil]fenil}-2,5-dioxo-l-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinicarboxamida



45

El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene  
el mismo propósito que en el ejemplo 5 usando el compuesto producido en el ejemplo 20 y el compuesto producido  
en el ejemplo 4.

50 CCF: Rf 0,55 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,06-2,14, 2,54-2,63, 3,95, 4,11, 7,26-7,29, 7,33, 7,41, 7,61-7,70, 7,82-7,86, 7,94-7,97, 9,23,  
9,32, 11,70.

Ejemplo 22:

## 4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]anilina

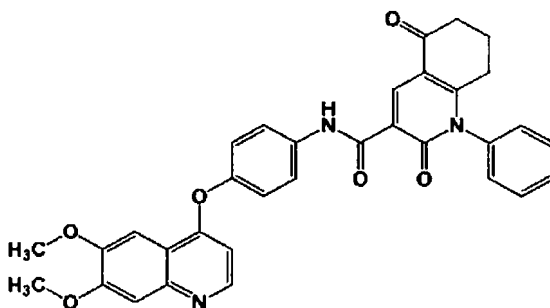
Se disolvió 4-aminofenol (500 mg) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (5 ml) a temperatura ambiente y se le añadió hidruro de sodio al 55 % (98 mg). A continuación, se añadió 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolona (244 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante tres horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se agitó. Además, se añadieron acetato de etilo y agua y la capa orgánica se extrajo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con metanol para obtener el compuesto del título (442 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

CCF: Rf 0,57 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,71, 4,04, 6,41, 6,76, 6,98, 7,39, 7,57, 8,44.

Ejemplo 23:

N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8- hexahidro- 3 -quinolincarboxamida



El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tenía el mismo propósito que en el ejemplo 5, usando el compuesto producido en el ejemplo 22 y el compuesto producido en el ejemplo 4.

CCF: Rf 0,72 (acetato de etilo:metanol = 5:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,11, 2,60, 4,05, 6,49, 7,14, 7,28,7,43, 7,56, 7,61-7,70, 7,80, 8,47, 9,34, 11,46.

Ejemplos 23(1) a 23(3)

Los compuestos ejemplo siguientes se obtuvieron por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en Ejemplo 22 → Ejemplo 23, usando 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolona o un derivado de quinolona correspondiente en lugar de esta, 4-aminofenol o un derivado de fenol correspondiente en lugar de este.

Ejemplo 23(1):

2,5-dioxo-1-fenil-N-[4-(4-quinoliniloxi)fenil]-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,79 min);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,05-2,18, 2,53-2,69, 6,56, 7,12-7,20, 7,26-7,34, 7,54-7,85, 8,08, 8,36,8,66,9,34, 11,45.

Ejemplo 23(2):

N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-metilfenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,50 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,05-2,15, 2,32, 2,53-2,63, 4,04, 4,05, 6,50, 7,00, 7,06, 7,26-7,30, 7,42, 7,55-7,68, 8,30, 8,48, 9,35, 11,23.

Ejemplo 23(3):

N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2,6-difluorofenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,28 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,06-2,14, 2,55-2,63, 4,03, 4,05, 6,69, 6,78-6,83, 7,26-7,30, 7,41, 7,45, 7,56-7,68, 8,58, 9,32, 10,77.

Ejemplo 24:

4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6,7-dimetoxiquinolina

- 5 6,7-dimetoxiquinolín-4-ol (5,0 g), carbonato de cesio (1,3 g) y 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (3,5 ml) se añadieron a DMF (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y después la capa orgánica se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1—>0:100) para obtener el compuesto del título (2,3 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.
- 10 CCF: Rf 0,62 (hexano:acetato de etilo = 1:9);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,04, 4,07, 6,55, 7,31-7,38, 7,45, 7,47, 8,11-8,26, 8,19,8,58.

15 Ejemplo 25:

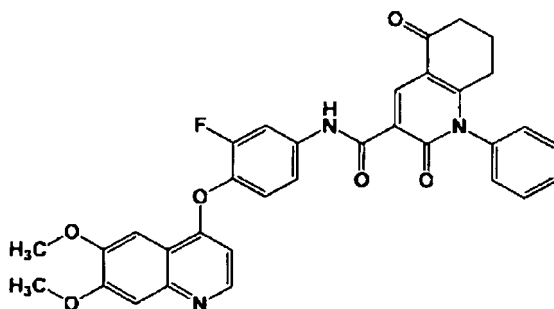
4-[(6,7-dimetoxiquinolín-4-il)oxi]-3-fluoroanilina

- 20 El compuesto producido en el ejemplo 24 (2,1 g) se disolvió en DMF:agua = 3:1 (45 ml). Se añadieron cinc (3,9 g) y cloruro de amonio (1,9 mg) a la solución y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después la solución de reacción se filtró a través de Celite. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al filtrado y el sólido precipitado se eliminó por filtración a través de Celite. Se le añadió acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró. Se obtuvo el compuesto del título (1,9 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

CCF: Rf 0,35 (hexano:acetato de etilo = 1:9);  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,93, 5,48, 6,38, 6,42-6,48, 6,54, 7,06, 7,37, 7,49, 8,44.

30 Ejemplo 26:

N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-3-fluorofenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



- 35 El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 5 usando el compuesto producido en el ejemplo 25 y el compuesto producido en el ejemplo 4.
- 40 CCF: Rf 0,17 (hexano:acetato de etilo = 1:9);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,06-2,20, 2,54-2,68, 4,06, 6,43, 7,15-7,47, 7,57-7,74, 7,94, 8,48, 9,32, 11,55.

Ejemplos 26(1) a 26(3)

- 45 Los compuestos ejemplo siguientes se obtuvieron por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 26, usando un derivado de ácido carboxílico en lugar del compuesto producido en el ejemplo 4.

Ejemplo 26(1):

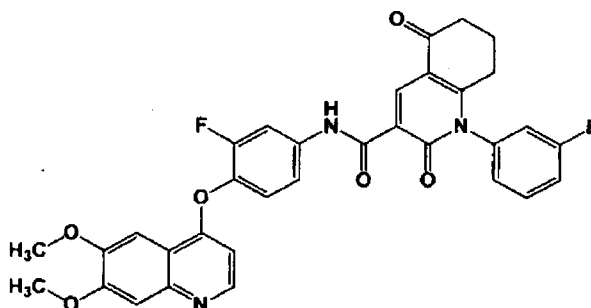
- 50 N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-3-fluorofenil}-l-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,36 (acetato de etilo);  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,99, 2,00-2,16, 2,54-2,60, 3,11-3,24, 3,94, 4,28, 6,47, 7,40-7,57, 8,05, 8,47, 8,84, 11,81.

Ejemplo 26(2):

N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-3-fluorofenil}-1-(3-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

5



CCF: Rf 0,32 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,07-2,21, 2,51-2,71, 4,05, 4,06, 6,39-6,45, 7,01-7,13, 7,15-7,23, 7,29-7,40, 7,42, 7,57, 7,60-7,74, 7,85-8,00, 8,48, 9,33, 11,38-11,49.

10

Ejemplo 26(3):

N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-3-fluorofenil}-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamida

15

CCF: Rf 0,33 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,32-0,44, 0,50-0,61, 2,40, 2,48, 4,05, 4,06, 6,42, 7,14-7,25, 7,34-7,40, 7,42, 7,58, 7,59-7,70, 7,93, 8,49, 9,37, 11,54.

20

Ejemplo 27:

4-[(6-cloro-3-piridinil)oxi]-6,7-dimetoxiquinazolina

25

En atmósfera de argón, se añadió DMAP (4,4 g) a 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (8,0 g) y una suspensión en DMSO (20 ml) de 6-cloropiridin-3-ol (4,6 g), se calentó y se agitó a temperatura de baño (80 °C) durante dos horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo resultante se lavó con hexano-acetato de etilo (3:1) para obtener el compuesto del título (9,1 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

30

CCF: Rf 0,16 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,97, 3,99, 7,41, 7,58, 7,69, 7,97, 8,50, 8,57.

Ejemplo 28:

35

Clorhidrato de 5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinamina

En atmósfera de argón, 1,0 mol/L de LHMSD (4,7 ml), complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) cloroformo (140 mg) y 2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenilo (170 mg) se añadieron a una solución en THF (15 ml) del compuesto producido en el ejemplo 27 (1,0 g). La mezcla se agitó a temperatura de baño (70 °C) durante cuatro horas. Después la solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se colocó en agua enfriada en hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo resultante se suspendió en acetonitrilo (30 ml) y se le añadió 2,0 mol/l de ácido clorhídrico (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los precipitados generados en la solución de reacción se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (591 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

40

45

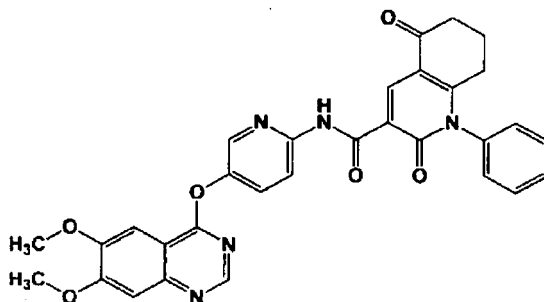
CCF: Rf 0,16 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,96, 3,99, 4,24, 7,10, 7,42, 7,53, 8,00-8,20, 8,07, 8,20, 8,61.

50

Ejemplo 29:

N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 5 usando el compuesto producido en el ejemplo 28 y el compuesto producido en el ejemplo 4.

CCF: Rf 0,75 (acetato de etilo:metanol = 5:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,11, 2,59, 4,07, 7,26, 7,33, 7,54, 7,58-7,69, 8,27, 8,52, 8,61, 9,33, 11,91.

Ejemplos 29(1) a 29(6):

Los compuestos ejemplo siguientes se obtuvieron por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en Ejemplo 27—> Ejemplo 28—> Ejemplo 29, usando los derivados de quinolina correspondientes en lugar de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina, 6-cloropiridin-3-ol y el compuesto producido en el ejemplo 4 o derivados del ácido carboxílico correspondiente en lugar de este.

Ejemplo 29(1):

N-{5-[(7-metoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,99 min);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,02-2,21, 2,57, 3,99, 7,24-7,25, 7,27-7,29, 7,30-7,33, 7,55-7,69, 8,23, 8,26, 8,51, 8,67, 9,33, 11,89.

Ejemplo 29(2):

1-ciclobutil-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,47 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,75-1,95, 1,96-2,10, 2,11-2,25, 2,40-2,54, 2,55-2,65, 2,92-3,16, 4,08, 4,09, 4,74-4,93, 7,34, 7,56, 7,68, 8,36, 8,56, 8,62, 9,16, 12,13.

Ejemplo 29(3):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,44 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,06, 2,18-2,27, 2,63, 3,02-3,18, 4,08, 4,09, 7,34, 7,56, 7,69, 8,36, 8,56, 8,61, 9,22, 12,17.

Ejemplo 29(4):

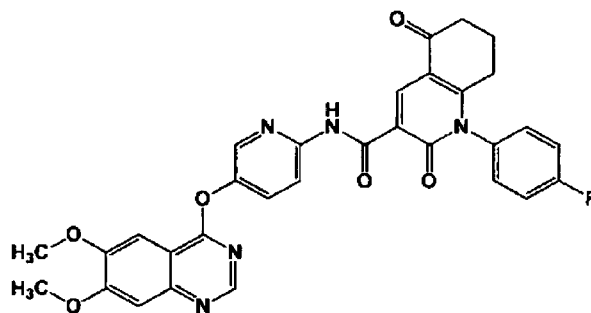
N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[(2S)-1-hidroxi-3-metil-2-butanil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,38 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,74, 1,13, 2,09-2,34, 2,41-2,72, 2,77-3,39,3,90-4,20, 4,07, 4,09, 4,44,4,69, 7,32, 7,55, 7,70, 8,32, 8,53, 8,60, 9,15, 12,07.

Ejemplo 29(5):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



CCF: Rf 0,55 (hexano:acetato de etilo = 1:9, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,12, 2,56-2,63, 4,07, 7,23-7,35, 7,53, 7,66, 8,26, 8,50, 8,60, 9,30, 11,84.

5

Ejemplo 29(6):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[(2R)-1-hidroxi-3-metil-2-butanil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

10

CCF: Rf 0,20 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,72, 1,11, 2,22, 2,52, 2,94, 3,34, 4,07, 4,08, 4,16, 4,40, 4,72, 7,27, 7,54, 7,72, 8,24, 8,45, 8,56, 8,86, 91,5, 12,14.

15

Ejemplo 30:

4-(2-fluoro-4-nitrofenil)-7-metoxiquinazolina

20

4-cloro-7-metoxi-quinazolina (50 mg) y 2-fluoro-4-nitrofenol (60 mg) se añadieron a éter de difenilo (10 ml) y la mezcla se agitó a 150 °C durante dos horas usando microondas. La solución de reacción se enfrió y se añadió agua. A continuación la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó con una solución salina saturada y después se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 0:100) para obtener el compuesto del título (60 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

25

MASS (ESI, Pos.): 286 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 31:

30

3-fluoro-4-[7-metoxiquinazolin-4-il]oxi]anilina

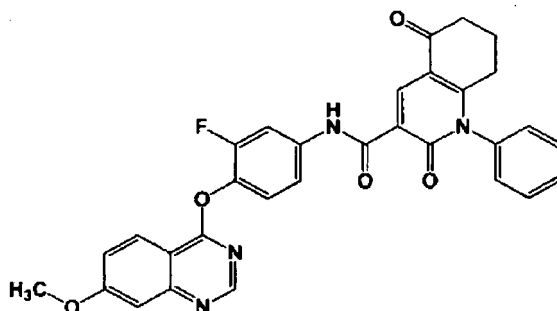
El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 25, usando el compuesto producido en el ejemplo 30.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,70, 3,98, 6,49-6,57, 7,06, 7,24-7,30, 8,25, 9,47.

35

Ejemplo 32:

N-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-4-quinazolinil)oxi]fenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



40

El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 5, usando el compuesto producido en el ejemplo 31 y el compuesto producido en el ejemplo 4.

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 1,02 min);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,06-2,20, 2,53-2,68, 3,98, 7,19-7,44, 7,58-7,73, 7,93, 8,25, 8,67, 9,32, 11,51.

Ejemplo 33:

5

[4-(quinazolin-4-iloxi)fenil]carbamato de *tert*-butilo

4-cloro-quinazolina (0,95 g), carbonato de calcio (3,5 g) y *tert*-butil éster del ácido (4-hidroxi-fenil)-carbámico (0,90 g) se añadieron a acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante tres horas. Se añadió agua a la solución de reacción y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución salina saturada y después se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 0:100) para obtener el compuesto del título (1,3 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,53, 6,63, 7,18-7,20, 7,47, 7,64-7,68, 7,89-7,93, 8,00, 8,37, 8,76.

15

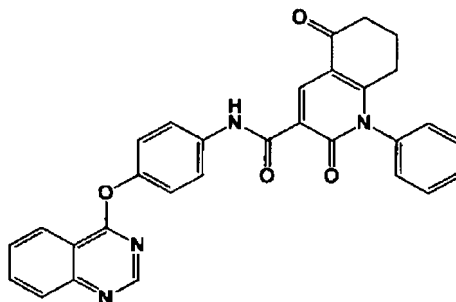
Ejemplo 34:

Clorhidrato de 4-(quinazolin-4-iloxi)anilina

Se añadieron 4 mol/l de solución de ácido-1,4-dioxano clorhídrico (5 ml) a una solución de THF (5 ml) del compuesto producido en el ejemplo 33 (100 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se concentró para obtener el compuesto del título (81 mg), que tenía el valor de propiedad física siguiente. MASS (ESI, Pos.): 238 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 35:

2,5-dioxo-1-fenil-N-[4-(4-quinazoliniloxi)fenil]-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



30

El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 5, usando el compuesto producido en el ejemplo 34 y el compuesto producido en el ejemplo 4.

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,98 min);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,08-2,13, 2,54-2,63, 7,21-7,29, 7,60-7,68, 7,82-7,84, 7,91-7,93, 8,00, 8,37, 8,76, 9,34, 11,43.

35

Ejemplo 36:

5-[[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)amino]metilen]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona

40

En atmósfera de argón, una solución de ortoformiato de metilo (50 ml) en ácido de Meldrum (8,0 g) se calentó a 100 °C durante 5 min y después se añadió 3-hidroxi-4-metoxianilina (7,0 g) a la solución y la solución resultante se calentó y se agitó a 105 °C durante 25 min. El calentamiento se detuvo para enfriar con agua y el polvo precipitado se recogió por filtración, se lavó con ortoformiato de metilo y MTBE y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (12,3 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

45

CCF: Rf 0,25 (hexano:acetato de etilo = 1:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,75, 3,92, 5,82, 6,73, 6,84-6,88, 8,53, 11,2.

Ejemplo 37:

50

5-[[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]amino]metilen]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona

En atmósfera de argón, el compuesto producido en el ejemplo 36 (12,0 g) se disolvió en DMA (80 ml) a 50 °C. La temperatura volvió a temperatura ambiente. Después se le añadió carbonato de potasio (7,35 g) y bromuro de bencilo (8,75 g). La solución resultante se calentó y se agitó a 60 °C durante dos horas. La mezcla se dejó enfriar a

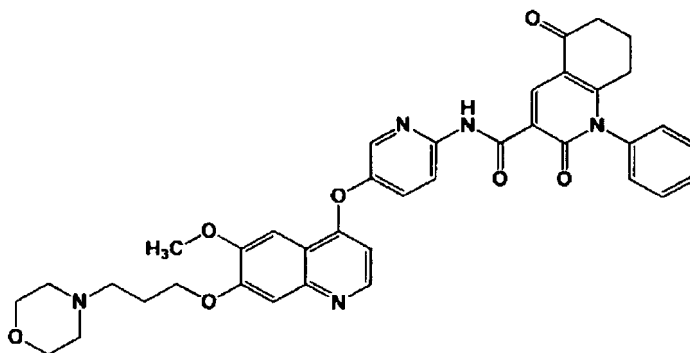
55

temperatura ambiente y el disolvente se concentró, seguido de la adición de acetato de etilo y agua y se agitó. Dado que precipitaron depósitos, los depósitos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y acetato de etilo y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (8,0 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

- 5 CCF: Rf 0,49 (hexano:acetato de etilo =1:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,75, 3,90, 5,17, 6,76-6,85, 6,91, 7,30-7,48, 8,48, 11,2.

Ejemplo 38:

- 10 N-[5-([6-metoxi-7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



- 15 El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en Ejemplo 11 → Ejemplo 12 → Ejemplo 13 → Ejemplo 14 → Ejemplo 15 → Ejemplo 16 → Ejemplo 17, usando el compuesto producido en el ejemplo 37.

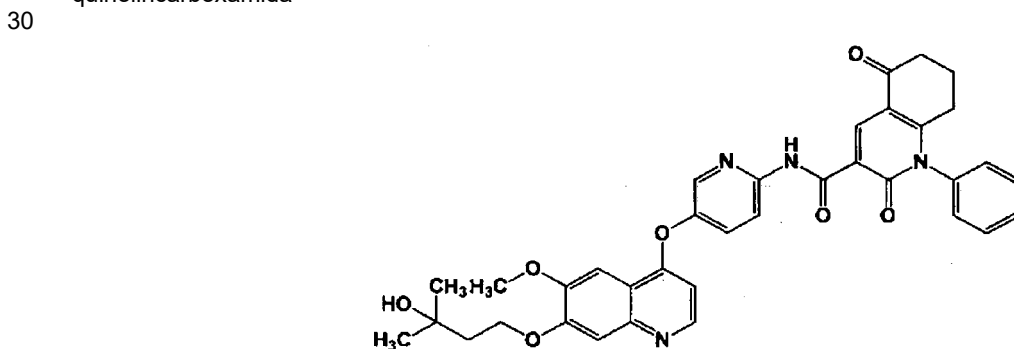
CCF: Rf 0,20 (acetato de etilo, NH sílice);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,08-2,19, 2,45-2,64, 3,73, 4,02, 4,27, 6,43, 7,25, 7,43, 7,52-7,65, 8,21,8,47, 8,49, 9,32, 11,92.

- 20 Ejemplos 38(1) a 38(7):

Los compuestos ejemplo siguientes se obtuvieron por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 38, usando un compuesto correspondiente en lugar del compuesto producido en el ejemplo 37.

- 25 Ejemplo 38(1):

N-([5-([7-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-6-metoxi-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



CCF: Rf 0,20 (acetato de etilo, NH sílice);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,34, 2,07-2,15, 2,56-2,64, 3,28, 4,01, 4,43, 6,45, 7,25, 7,43, 7,53- 7,67, 8,21, 8,48, 8,51, 9,33, 11,93.

- 35 Ejemplo 38(2):

- 40 N-[5-([6-metoxi-7-[3-(1-piperidinil)propoxi]-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,28 (acetato de etilo, NH sílice);

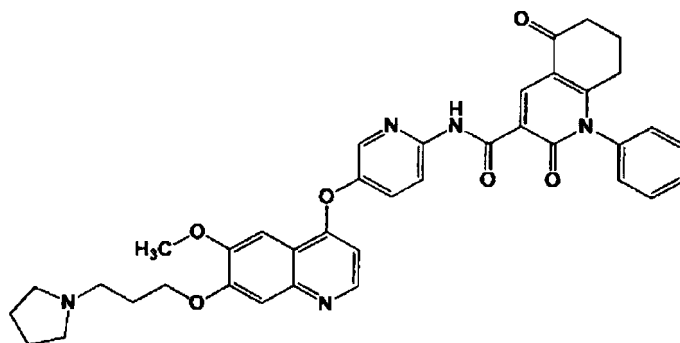


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42, 1,52-1,64, 2,08-2,15, 2,38-2,45, 2,50-2,63, 4,02, 4,24, 6,42, 7,21-7,28, 7,42, 7,51, 7,55-7,66, 8,21, 8,47, 8,49, 9,32, 11,92.

Ejemplo 38(3):

5

N-[5-({6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



10

CCF: Rf 0,25 (acetato de etilo, NH sílice);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,79, 2,15, 2,56, 2,67, 4,02, 4,27, 6,42, 7,25, 7,42, 7,51, 7,53-7,65, 8,21,8,47, 8,49, 9,32, 11,92.

Ejemplo 38(4):

15

N-[5-({6-metoxi-7-[3-(1-piperazinil)propoxi]-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,20 (acetato de etilo, NH sílice);  
20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,10, 2,55, 2,71, 3,15, 4,01,4,26, 6,44, 7,26, 7,42, 7,51-7,67, 8,21, 8,49,9,31,11,92.

Ejemplo 38(5):

25

N-(5-{{7-(2-buten-1-iloxi)-6-metoxi-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,56 (acetato de etilo:metanol = 10:1);  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,86, 2,00-2,21, 2,48-2,74, 4,04, 4,90, 6,45, 7,22-7,31, 7,50-7,68, 8,22,8,45-8,54,9,33,11,94.

Ejemplo 38(6):

30

N-[5-({6-metoxi-7-[3-(metilsulfonil)propoxi]-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,16 (acetato de etilo:metanol = 10:1, NH sílice);  
35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,02-2,19, 2,40-2,68, 2,99, 3,29-3,40, 4,02, 4,32, 6,45, 7,22-7,29, 7,40, 7,49-7,69, 8,22, 8,44-8,55, 9,33, 11,94.

Ejemplo 38(7):

40

N-[5-({6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,20 (acetato de etilo, NH sílice);  
45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,13, 2,29, 2,48-2,65, 4,02, 4,25, 6,42, 7,21-7,28, 7,42, 7,51, 7,52-7,67, 8,21, 8,47, 8,49, 9,32, 11,92.

Ejemplo 39:

50

N-[5-({7-[(3-metil-2-buten-1-il)oxi]-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

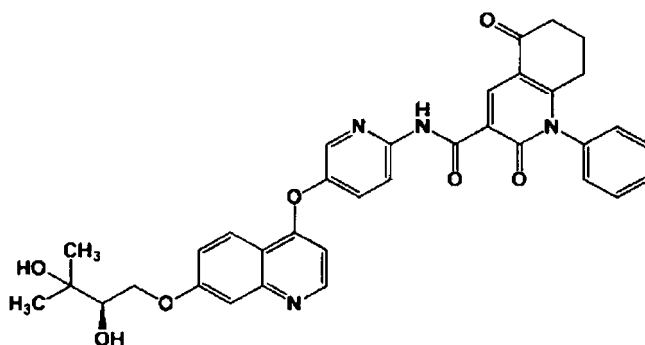
En atmósfera de argón, se añadieron carbonato de cesio (94 mg) y 1-bromo-3-metil-2-buteno (140 mg) a una solución de DMF (15 ml) del compuesto producido en el ejemplo 16 (100 mg) y la mezcla se agitó a temperatura de

baño (-10 °C) durante dos horas. Se añadió solución acuosa de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, seguido de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4, NH sílice) para obtener el compuesto del título (55 mg).

5 CCF: Rf 0,30 (acetato de etilo, NH sílice);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,79, 1,82, 2,08-2,17, 2,46-2,63, 4,67, 5,57, 6,39, 7,23-7,26, 7,46, 7,48-7,65, 8,18, 8,22, 8,45, 8,49, 9,29, 11,90.

Ejemplo 40:

10 N-{5-[(7-[(2R)-2,3-dihidroxi-3-metilbutil]oxi]-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



15 En atmósfera de argón, alcohol de *tert*-butilo (0,5 ml), agua (0,5 ml), AD-mix-β (50 mg) y metano sulfonamida (7 mg) se añadieron a una solución en diclorometano (0,5 ml) del compuesto producido en el ejemplo 39 (20 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. Se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, seguido de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo, NH sílice) para obtener el compuesto del título (3 mg).

20 CCF: Rf 0,10 (acetato de etilo, NH sílice);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,32, 1,36, 2,11, 2,37, 2,60, 2,87, 3,92, 4,20, 4,32, 6,42, 7,23, 7,43, 7,53-7,66, 8,20, 8,23, 8,48, 8,60, 9,32, 11,93.

25 Ejemplos 40(1) a 40(6)

Los compuestos ejemplo siguientes se obtuvieron por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en Ejemplo 39 → Ejemplo 40, usando un compuesto correspondiente en lugar del compuesto producido en el ejemplo 16, 1-bromo-3-metil-2-buteno y AD-mix-β o AD-mix-a.

Ejemplo 40(1):

35 N-{5-[(7-[(2S)-2,3-dihidroxi-3-metilbutil]oxi]-6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

40 CCF: Rf 0,41 (acetato de etilo:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,32, 1,36, 1,99-2,19, 2,50-2,68, 3,04, 3,15-3,23, 3,74-3,90, 4,01, 4,21-4,33, 4,37-4,48, 6,45, 7,24-7,29, 7,42, 7,54, 7,54-7,69, 8,18-8,23, 8,46-8,52, 9,32, 11,93.

Ejemplo 40(2):

45 N-{5-[(7-[(2R)-2,3-dihidroxi-3-metilbutil]oxi]-6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,48 (diclorometano:metanol = 9:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28-1,32, 2,07-2,15, 2,56-2,64, 2,90-3,40, 3,85, 4,01, 4,27, 4,43, 6,45, 7,25-7,29, 7,42, 7,53-7,66, 8,21, 8,48, 8,50, 9,32, 11,93.

50 Ejemplo 40(3):

N-{5-[(7-[(2S)-2,3-dihidroxi-3-metilbutil]oxi]-6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,41 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,06, 1,33, 1,37, 2,11-2,33, 2,55-2,71, 3,04, 3,06-3,15, 3,16-3,24, 3,79-3,91, 4,03, 4,21-4,33, 4,39-4,48, 6,46, 7,43, 7,53-7,61, 8,27-8,33, 8,48-8,56, 9,22, 12,18.

5

Ejemplo 40(4):

N-{5-[(7-[(2R)-2,3-dihidroxi-3-metilbutil]oxi)-6-metoxi-4-quinolinil]oxi}-2-piridinil}-1-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

10

CCF: Rf 0,45 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,06, 1,33-1,37, 2,18-2,26, 2,63, 3,00-3,20, 3,87, 4,02, 4,28, 4,44, 6,46, 7,43, 7,55-7,60, 8,30, 8,49-8,55, 9,21, 12,18.

15 Ejemplo 40(5):

N-{5-[(7-[(2R)-2,3-dihidroxi-3-metilbutil]oxi)-6-metoxi-4-quinolinil]oxi}-2-piridinil}-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro [ciclopropan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamida

20

CCF: Rf 0,49 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,37-0,40, 0,53-0,56, 1,32-1,36, 2,41, 2,48, 2,98, 3,19, 3,85, 4,01, 4,27, 4,43, 6,46, 7,21-7,24, 7,42, 7,54-7,65, 8,22, 8,49-8,52, 9,36, 11,94.

25 Ejemplo 40(6):

N-{5-[(7-[(2S)-2,3-dihidroxi-3-metilbutil]oxi)-6-metoxi-4-quinolinil]oxi}-2-piridinil}-1-(3-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

30

CCF: Rf 0,56 (acetato de etilo:metanol = 10:1, DNH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,32, 1,36, 2,05-2,22, 2,53-2,71, 2,98-3,09, 3,11-3,26, 3,77-3,92, 4,01, 4,20-4,30, 4,39-4,47, 6,45, 7,00-7,13, 7,28-7,36, 7,42, 7,51-7,69, 8,23, 8,45-8,54, 9,32, 11,86.

Ejemplo 41:

35 bis(2-metil-2-propanil){5-[(7-benciloxi)-6-metoxi-4-quinolinil]oxi}-2-piridinil}imidodicarbonato

Se disolvió 5-[(7-benciloxi)-6-metoxi-4-quinolinil]oxi}-2-piridinamina (1,6 g) en una solución en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona (15 ml) de dicarbonato de di-*tert*-butilo (n.º de registro CAS: 24424-99-5) (3,95 ml). Se añadieron trietil amina (9,37 ml) y DMAP (52 mg) a la solución resultante y la solución se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La solución de reacción se diluyó con solución mezclada de hexano:acetato de etilo (1:3) y se lavó con agua. Después, la capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 0:1 → acetato de etilo :metanol = 50:1 → 20:1) para obtener el compuesto del título (2,4 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

40

CCF: Rf 0,51 (acetato de etilo);

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,49, 4,04, 5,33, 6,45, 7,30-7,43, 7,44-7,62, 8,41, 8,50.

Ejemplo 42:

50 bis(2-metil-2-propanil){5-[(7-hidroxi-6-metoxi-4-quinolinil]oxi}-2-piridinil}imidodicarbonato

En atmósfera de argón, acetato de etilo (10 ml) y etanol (30 ml) se añadieron a y se disolvieron en el compuesto producido en el ejemplo 41 (1,4 g). Se le añadió hidróxido de paladio (20 % en peso, 420 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante cinco horas. El hidróxido de paladio se eliminó a través de Celite y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (1,2 g).

55

CCF: Rf 0,49 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,50, 4,08, 6,44, 7,36, 7,46-7,60, 8,42, 8,53.

Ejemplo 43:

60 bis(2-metil-2-propanil){5-[(6-metoxi-7-[(3-metil-3-buten-1-il]oxi)-4-quinolinil]oxi}-2-piridinil}imidodicarbonato

Se añadieron 3-metil-3-buten-1-ol (231 mg), azodicarboxamida de N,N,N',N'-tetrametilo (TMAD) (462 mg) y tri-n-butilfosfina (544 mg) a una suspensión en THF (20 ml) del compuesto producido en el ejemplo 42 (500 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se concentró eliminando las materias insolubles. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2 → 0:1) para obtener el compuesto del título (570 mg), que tenía los

65

valores de propiedad física siguientes.

CCF: Rf 0,52 (hexano:acetato de etilo = 3:7);

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,49, 1,86, 2,68, 4,03, 4,33, 4,76-4,99, 6,46, 7,35, 7,45, 7,50, 7,55, 8,42, 8,52.

5 Ejemplo 44:

bis(2-metil-2-propanil){5-[[7-[(3S)-3,4-dihidroxi-3-metilbutoxi]-6-metoxi-4-quinolinil]oxi]-2-piridinil}imidodicarbonato

10 Se añadió diclorometano:t-butanol:agua = 1:1:1 (1,5 ml) y se disolvió en el compuesto producido en el ejemplo 43 (170 mg), se le añadió AD-mix- $\beta$  (431 mg) y metan sulfonamida (58 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La apa orgánica se recogió y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1  $\rightarrow$  0:1  $\rightarrow$  acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (152 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

15 CCF: Rf 0,54 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,29, 1,50, 2,06-2,17, 2,19-2,36, 2,90-3,32, 3,45-3,65, 4,02, 4,28- 4,51, 6,48, 7,36, 7,45, 7,51, 7,56, 8,42, 8,52.

20 Ejemplo 45:

4-(4-{4-[(6-amino-3-piridinil)oxi]-6-metoxi-7-quinolinil]oxi}-(2S)-2-metil-1,2-butanediol

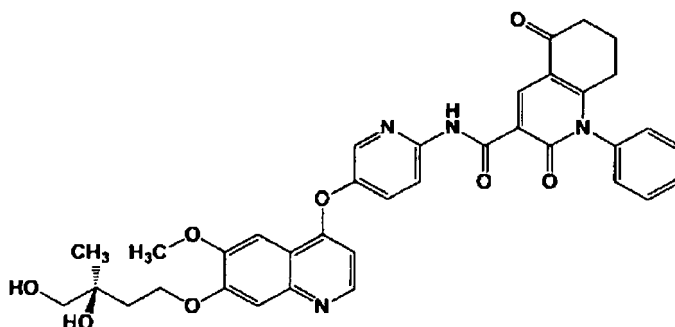
25 Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución en diclorometano (5 ml) del compuesto producido en el ejemplo 44 (152 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró y se sometió dos veces a azeotropía con tolueno. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH sílice, acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (100 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

CCF: Rf 035 (diclorometano:metanol = 9:1, NH sílice);

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,28, 2,01-2,15, 2,17-2,34, 2,74-2,94, 3,08-3,23, 3,44-3,66, 4,03, 4,26-4,46, 4,52, 6,43, 6,61, 7,31, 7,41, 7,56, 8,03, 8,48.

Ejemplo 46:

35 N-{5-[[7-[(3S)-3,4-dihidroxi-3-metilbutil]oxi]-6-metoxi-4-quinolinil]oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



40 El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 5, usando el compuesto producido en el ejemplo 45 y el compuesto producido en el ejemplo 4.

CCF: 0,43 (diclorometano:metanol = 9:1);

45 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,28, 2,05-2,30, 2,56-2,64, 2,70-3,30, 3,48-3,60, 4,02, 4,31-4,45, 6,45, 7,25-7,28, 7,33, 7,43-7,67, 8,21, 8,48-8,51, 9,32, 11,93.

Ejemplos 46(1) a 46(3)

50 Los compuestos ejemplo siguientes se obtuvieron por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 46, usando el compuesto producido en el ejemplo 45 o un compuesto producido sometiendo el compuesto producido en el ejemplo 43 al procedimiento que tiene el mismo propósito que en Ejemplo 44  $\rightarrow$  Ejemplo 45 usando AD-mix- $\alpha$  en lugar de AD-mix- $\beta$  y el compuesto producido en el ejemplo 4 o un derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar de este.

Ejemplo 46(1):

N-{5-[(7-[(3R)-3,4-dihidroxi-3-metilbutil]oxi)-6-metoxi-4-quinolinil]oxi}-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

- 5 CCF: 0,40 (acetato de etilo:metanol = 10:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28, 1,97-2,17, 2,18-2,35, 2,52-2,69, 2,74-2,89, 3,13, 3,40-3,69, 4,02, 4,23-4,52, 6,45, 7,20-7,30, 7,42, 7,53, 7,54-7,70, 8,21, 8,45-8,52, 9,32, 11,93.

Ejemplo 46(2):

- 10 N-{5-[(7-[(3S)-3,4-dihidroxi-3-metilbutil]oxi)-6-metoxi-4-quinolinil]oxi}-2-piridinil]-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamida

- 15 CCF: 0,45 (diclorometano:metanol = 9:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,37-0,41, 0,53-0,56, 1,28, 2,05-2,30, 2,42, 2,48, 2,70-3,30, 3,48- 3,60, 4,02, 4,31-4,45, 6,45, 7,21-7,24, 7,42, 7,48-7,65, 8,21, 8,48-8,51, 9,36, 11,93.

Ejemplo 46(3):

- 20 N-{5-[(7-[(3R)-3,4-dihidroxi-3-metilbutil]oxi)-6-metoxi-4-quinolinil]oxi}-2-piridinil]-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamida

- 25 CCF: 0,50 (acetato de etilo:metanol = 10:1, NH sílice); (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,33-0,43, 0,50-0,61, 1,28, 1,98-2,14, 2,16-2,33, 2,42, 2,48, 2,73-2,91, 3,08-3,18, 3,42-3,68, 4,02, 4,23-4,51, 6,46, 7,19-7,25, 7,42, 7,54, 7,55-7,66, 8,22, 8,46-8,54, 9,36, 11,94.

Ejemplo 47:

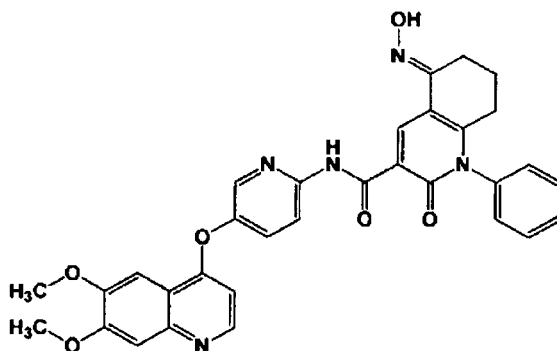
Ácido (5E)-5-(hidroxiimino)-4-metil-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolin carboxílico

- 30 Una solución en piridina (1,0 ml) del compuesto producido en el ejemplo 4 (142 mg) y clorhidrato de hidroxilamina (208 mg) se calentó y se sometió a reflujo durante una hora. La solución se enfrió a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica obtenida se concentró para obtener el compuesto del título (151 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

- 35 CCF: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,63-1,81, 2,26-2,36, 2,60, 7,38-7,46, 7,51-7,68, 8,90, 11,30, 14,03.

Ejemplo 48:

- 40 N-{(5E)-5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil]oxi)-2-piridinil}-5-(hidroxiimino)-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



- 45 El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 5, usando el compuesto producido en el ejemplo 47 y el compuesto producido en el ejemplo 2.

- 50 CCF: 0,15 (acetato de etilo, NH sílice);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,77-1,94, 2,38, 2,77, 4,05, 6,46, 7,20-7,25, 7,43, 7,50-7,65, 7,99- 8,07, 8,22, 8,48, 8,52, 9,33, 12,23.

Ejemplo 48(1):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil)-(5E)-5-(metoxiimino)-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

5 El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 48, usando un derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar del compuesto producido en el ejemplo 47 y el compuesto producido en el ejemplo 2.

CCF: 0,18 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,74-1,92, 2,29-2,40, 2,62-2,75, 4,00, 4,05, 6,45, 7,20-7,28, 7,42, 7,50-7,66, 8,20-8,24, 8,46-8,52, 9,36, 12,26.

10

Ejemplo 49:

7-(benciloxi)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-metoxiquinolona

15 El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 24, usando 7-benciloxi-6-metoxi-quinolin-4-ol en lugar de 6,7-dimetoxiquinolín-4-ol.

CCF: Rf 0,76 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,03, 5,34, 6,54, 7,28-7,43, 7,45, 7,47-7,55, 8,10-8,15, 8,19, 8,56.

20

Ejemplo 50:

Bromhidrato de 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-metoxi-7-quinolinol

25 Se añadieron 5,1 mol/l de solución de ácido bromhídrico-ácido acético (10 ml) al compuesto producido en el ejemplo 49 (1,6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadió MTBE (50 ml) a la solución de reacción y la solución resultante se agitó. Los precipitados generados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (1,5 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 4,14, 7,05, 7,43, 7,76-7,85, 7,86, 8,30-8,38, 8,39-8,46, 8,69.

30

Ejemplo 51:

4-(2-fluoro-4-nitrophenoxi)-6-metoxi-7-[3-(4-morfolinil)propoxi]quinolona

35 Se añadieron carbonato de cesio (4,0 g) y 4-(3-cloropropil)morfolina (517 mg) a una solución en DMF (9,8 ml) del compuesto producido en el ejemplo 50 (1,0 g) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La solución de mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH sílice, hexano:acetato de etilo = 1:1 → 0:1) para obtener el compuesto del título (600 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

CCF: Rf 0,50 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,90-2,07, 2,32-2,43, 3,25-3,35, 3,48-3,64, 3,92, 4,21, 6,77, 7,45, 7,55-7,67, 8,14-8,25, 8,41-8,50, 8,56.

40

45 Ejemplo 52:

3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinolin-4-il)oxi)anilina

50 En atmósfera de argón, el compuesto producido en el ejemplo 51 (300 mg) se disolvió en acetato de etilo:etanol = 1:1 (30 ml) y se añadió hidróxido de paladio (20 % en peso, 99 mg) a la solución y la atmósfera de argón se sustituyó con una atmósfera de hidrógeno. Después de que la solución se agitara a temperatura ambiente durante ocho horas, la solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (240 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

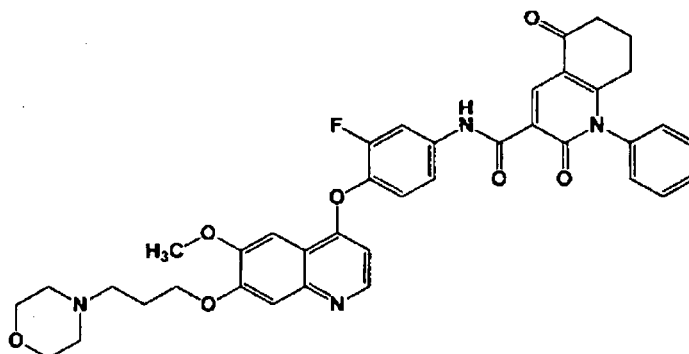
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,03-2,23, 2,43-2,53, 2,57, 3,66-3,77, 3,86, 4,03, 4,26, 6,40, 6,45-6,61, 7,03, 7,42, 7,58, 8,46.

55

Ejemplo 53:

N-[3-fluoro-4-((6-metoxi-7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinolinil)oxi)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

60



El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 5, usando el compuesto producido en el ejemplo 52 y el compuesto producido en el ejemplo 2.

CCF: Rf 0,71 (acetato de etilo:metanol = 10:1, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,88-2,07, 2,34-2,41, 2,41-2,46, 2,51-2,57, 3,31-3,37, 3,52- 3,64, 3,94, 4,20, 6,42-6,49, 7,39, 7,40-7,53, 7,54-7,71, 8,04, 8,46, 8,95, 11,64.

10 Ejemplo 54:

2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de metilo

Se disolvió ácido 2-oxo-1,5,6,7-tetrahydro-ciclopenta[b]piridin-3-carboxílico (n.º de registro CAS: 115122-63-9) (200 mg) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente y se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,006 ml) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura de baño (70 °C) durante cuatro horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y diclorometano y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (155 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

CCF: Rf 0,21 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,13-2,20, 2,80-2,84, 2,97-3,03, 3,91, 8,10.

25 Ejemplo 55:

2-oxo-1-fenil-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de metilo

El compuesto producido en el ejemplo 54 (140 mg) se disolvió en diclorometano (7 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron ácido fenilborónico (220 mg), acetato de cobre (263 mg) y piridina (0,234 ml) a la solución y la solución se agitó durante 20 horas. La solución se filtró a través de un filtro de vidrio y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:2 → acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (131 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

CCF: Rf 051 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,02-2,12, 2,53-2,58, 2,83-2,88, 3,88, 7,20-7,23, 7,44-7,53, 8,21.

Ejemplo 56:

Ácido 2-oxo-1-fenil-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxílico

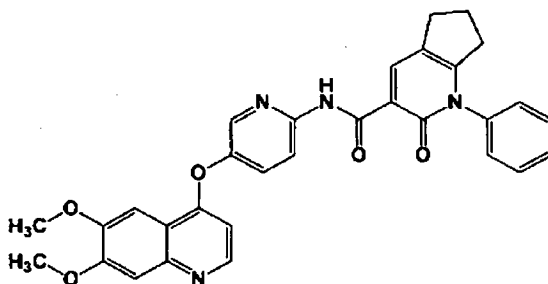
El compuesto producido en el ejemplo 55 (120 mg) se disolvió en metanol (2 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron 2 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio (0,891 ml) a la solución y la solución se agitó durante una hora. Se añadieron ácido clorhídrico 2 N (0,891 ml) y acetato de etilo a la solución de reacción y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (109 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

CCF: Rf 0,64 (acetato de etilo);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,09-2,19, 2,63-2,68, 2,92-2,97, 7,25-7,30, 7,52-7,62, 8,51, 14,24.

50 Ejemplo 57:

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piperidin-3-carboxamida



El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 5, usando el compuesto producido en el ejemplo 56 y el compuesto producido en el ejemplo 2.

CCF: Rf 0,65 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,03-2,13, 2,60-2,65, 2,92-2,97, 3,97, 3,99, 6,58, 7,45, 7,47- 7,52, 7,57, 7,58-7,68, 7,86-7,90, 8,38, 8,48, 8,53, 8,60, 12,58.

Ejemplos 57(1) a 57(2)

Los compuestos ejemplo, que tenía cada uno los valores de propiedad física siguientes se obtuvieron por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en Ejemplo 55 → Ejemplo 56 → Ejemplo 57, usando un derivado correspondiente en lugar del compuesto producido en el ejemplo 54 y el compuesto producido en el ejemplo 2.

Ejemplo 57(1):

N- {5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,63 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,71-1,83, 2,20-2,29, 2,68-2,76, 4,05, 6,44, 7,19-7,24, 7,42, 7,46- 7,62, 8,21, 8,44-8,50, 12,51.

Ejemplo 57(2):

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piperidin-3-carboxamida

CCF: Rf 0,63 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,68-2,81, 4,05, 6,45, 7,35, 7,43, 7,53, 7,55-7,68, 8,24, 8,49, 8,51, 9,03, 11,91.

Ejemplo 58:

N-{5-[(7-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il]metoxi]-6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3- quinolincarboxamida

El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 17, usando el compuesto obtenido sometiendo el compuesto producido en el ejemplo 37 al procedimiento que tiene el mismo propósito que en Ejemplo 11 → Ejemplo 12 → Ejemplo 13 → Ejemplo 14 → Ejemplo 15 → Ejemplo 16 y (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol.

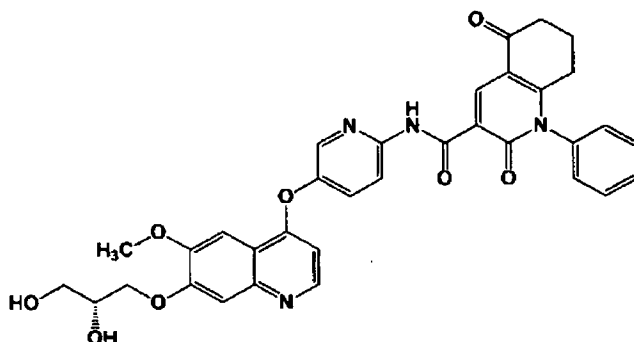
CCF: Rf 0,60 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42, 1,50, 2,11, 2,60, 4,01, 4,14-4,29, 4,64, 6,44, 7,42, 7,52-7,65, 8,21,8,47, 8,50,9,32, 11,92.

Ejemplo 59:

N-{5-[(7-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]oxi]-6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida





El compuesto producido en el ejemplo 58 (35 mg) se disolvió en THF (1 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron metanol (1 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (3,0 mg) a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 → 70:30) para obtener el compuesto del título (32 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo:metanol = 5:1, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,11, 2,56-2,64, 3,89, 4,02, 4,21-4,36, 6,45, 7,25-7,28,7,44, 7,53- 7,66, 8,21, 8,48-8,51, 9,32, 11,93.

Ejemplos 59(1) a 59(3)

Los compuestos ejemplo siguientes se obtuvieron por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 59, usando el compuesto producido en el ejemplo 58 o un compuesto correspondiente en lugar de este.

Ejemplo 59(1):

N-{5-[(7-[[[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]oxi]-6-metoxi-4-quinolinil]oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo:metanol = 5:1, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,11, 2,56-2,64, 3,90, 4,02, 4,21-4,36, 6,44, 7,24-7,29, 7,44, 7,52- 7,66, 8,22, 8,48-8,51, 9,33, 11,94.

Ejemplo 59(2):

N-{5-[(7-[[[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]oxi]-6-metoxi-4-quinolinil]oxi]-2-piridinil]-1-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,35 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,06, 2,22, 2,63, 3,09, 3,89, 4,02, 4,22, 4,34, 6,44, 7,43, 7,55, 7,58, 8,30,8,52,8,54,9,21,12,18.

Ejemplo 59(3):

N-{5-[(7-[[[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]oxi]-6-metoxi-4-quinolinil]oxi]-2-piridinil]-1-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

CCF: Rf 0,35 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,06, 2,22, 2,63, 3,09, 3,89, 4,02, 4,22, 4,34, 6,44, 7,43, 7,55, 7,58, 8,30, 8,52, 8,54, 9,21, 12,18.

Ejemplo 60:

5-hidroxi-N-{5-[(7-hidroxi-6-metoxi-4-quinolinil]oxi]-2-piridinil]-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

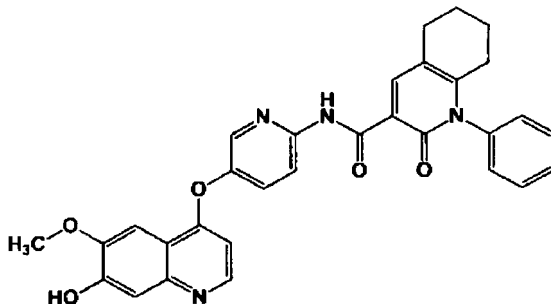
El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en Ejemplo 11 → Ejemplo 12 → Ejemplo 13 → Ejemplo 14 → Ejemplo 15 → Ejemplo 16, usando el compuesto producido en el ejemplo 37.

CCF: Rf 0,26 (diclorometano:metanol = 19:1);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,62-1,93, 2,27, 4,08, 4,85, 6,42, 7,23, 7,52-7,62, 8,21, 8,46, 8,51, 8,80, 12,37.

## Ejemplo 61:

N-{5-[(7-hidroxi-6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



5

El compuesto producido en el ejemplo 60 (300 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml). Se añadieron trietilsilano (127 mg) y ácido trifluoroacético (0,081 ml) a la solución, de manera secuencial. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 30:70 → 0:100) para obtener el compuesto del título (183 mg), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

CCF: Rf 0,77 (acetato de etilo:metanol = 5:1);

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,75, 2,23, 2,72, 4,08, 6,42, 7,22, 7,51-7,60, 8,21, 8,44-8,51, 8,49, 12,51.

## Ejemplo 62:

4-metil-7,8-dihidro-2H-cromen-2,5(6H)-diona

20

Se pusieron acetoacetato de etilo (n.º de registro CAS: 141-97-9) (17,40 g), 1,3-ciclohexanodiona (n.º de registro CAS: 504-02-9) (10,00 g), DMAP (0,22 g) y piridina (30 ml) en un matraz con forma de berenjena de 200 ml y se agitaron a temperatura de baño (140 °C) durante un día. Después de dejar que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (4,50 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,81 min);

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,11, 2,48, 2,57, 2,87, 5,99.

## Ejemplo 63:

3-bromo-4-metil-7,8-dihidro-2H-cromen-2,5(6H)-diona

30

Se añadió N-bromosuccinimida (n.º de registro CAS: 128-08-5) (2,00 g) a una solución en DMF (40 ml) del compuesto producido en el ejemplo 62 en un matraz con forma de berenjena de 100 ml y la solución se agitó a temperatura ambiente durante un día. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener el compuesto del título (1,16 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,76 min);

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,12, 2,59, 2,69, 2,87.

## Ejemplo 64:

3-bromo-4-metil-1-fenil-7,8-dihidro-2,5(1H,6H)-quinolindiona

45

El compuesto producido en el ejemplo 63 (1,15 g) y anilina (1,25 g) se pusieron en un matraz con forma de berenjena de 30 ml. La mezcla se agitó a temperatura de baño (70 °C) durante 20 horas. Se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico a la solución de reacción. La solución se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución salina saturada de manera secuencial en este orden y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3) para obtener el compuesto del título (1,31 g) que tenía los valores de propiedad física siguientes.

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 1,12 min);

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,96, 2,43, 2,54, 2,79, 7,16-7,20, 7,49-7,58.

55

Ejemplo 65:

4-metil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxilato de metilo

5 Se pusieron el compuesto producido en el ejemplo 64 (111 g), acetato de potasio (0,66 g), DMF (11 ml) y metanol (11 ml) y, después de desgasificar, complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (1:1) [PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (0,27 g), en un matraz con forma de berenjena de 200 ml. Después de realizar sustitución con monóxido de carbono, se agitó a temperatura de baño (70 °C) durante 17 horas. Se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico a la solución de reacción. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3) para obtener el compuesto del título (0,51 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

10 (LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,75 min);  
 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,97, 2,48, 2,53, 2,56, 3,89, 7,17-7,20, 7,48-7,56.

Ejemplo 66:

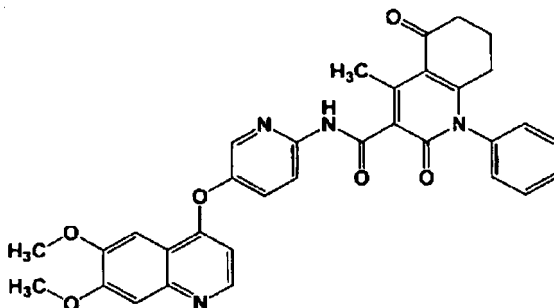
Ácido 4-metil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxílico

20 El compuesto producido en el ejemplo 65 (1,85 g) y 5 mol/l de ácido clorhídrico (19 ml) se pusieron en un matraz con forma de berenjena de 50 ml. La mezcla se agitó a temperatura de baño (50 °C) durante 26 horas. El precipitado se eliminó por filtración y el disolvente filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se lavó en forma de suspensión con metanol y acetato de etilo para obtener el compuesto del título (0,89 g), que tenía los valores de propiedad física siguientes.

25 (LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,66 min);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub> OD): δ 1,97, 2,54, 2,63, 7,29-7,32, 7,54-7,63.

Ejemplo 67:

30 N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-4-metil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida



35 El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 5, usando el compuesto producido en el ejemplo 66 y el compuesto producido en el ejemplo 2.

40 CCF: R<sub>f</sub> 0,62 (diclorometano:metanol = 9:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,01, 2,53, 2,58, 2,86, 4,05, 6,42, 7,22, 7,42, 7,49-7,61, 8,20, 8,45, 8,50, 9,73.

Ejemplo 67(1):

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil]-4-metil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida

45 El compuesto del título que tenía los valores de propiedad física siguientes se obtuvo por el procedimiento que tiene el mismo propósito que en el ejemplo 67, usando el compuesto producido en el ejemplo 66 y el compuesto producido en el ejemplo 22.

50 CCF: R<sub>f</sub> 0,48 (acetato de etilo:metanol = 19:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,01, 2,52, 2,59, 2,93, 4,04, 6,45, 7,14, 7,23, 7,41, 7,55-7,68, 7,72, 8,47, 9,79.

[Ejemplo experimental]

Se describen a continuación Ejemplos biológicos. Basándose en estos métodos experimentales, se verificó el efecto del compuesto de la presente invención.

55

Ejemplo biológico 1: medición de la actividad inhibidora de una Axl (ensayo *in vitro*)

Se midió la actividad inhibidora de una enzima Axl utilizando el sistema LanthaScreen (marca comercial registrada) (Invitrogen) según las instrucciones adjuntas. A continuación se muestran los reactivos utilizados.

- 5 Solución del tampón de reacción: una solución que contiene 50 mmol/l de HEPES (pH 7,5), se prepararon Brij35 al 0,01 %, 10 mmol/l de MgCl<sub>2</sub> y 1 mmol/l de EGTA utilizando agua purificada. Solución de sustancia de ensayo: se preparó una solución que contenía un compuesto de ensayo de 5 veces la concentración con respecto a la concentración final diluyendo 20 veces una solución de DMSO de compuesto de ensayo de cada concentración con la solución del tampón de reacción.
- 10 Solución de la enzima: se preparó una solución que contenía 400 ng/ml de la enzima Axl utilizando la solución del tampón de reacción.
- Solución del sustrato: se preparó una solución que contenía 45 μmol/l de ATP y 500 nmmol/l Fluoresceína-Poli GT (Invitrogen) utilizando la solución del tampón de reacción.
- 15 Solución de detección: se preparó una solución que contenía EDTA 20 mM y PY20 4 nM (Invitrogen) utilizando Dilución B (Invitrogen).

20 Se dispensaron 10 mmol/l de una solución de DMSO del compuesto de ensayo en una placa de 96 pocillos (Nunc), y, además, se preparó una dilución en serie de 3 veces usando DMSO. En cada pocillo de la placa de 96 pocillos para la medición, 5 μl de cada solución de tampón de reacción que contenían DMSO se añadieron a un grupo Blanco y a un grupo de medio, y 5 μl de la solución de la sustancia de ensayo se añadieron al grupo de la sustancia de ensayo, respectivamente. A continuación, 10 μl/pocillo de la solución del tampón de reacción se añadieron al grupo Blanco, y 10 μl/de cada pocillo de la solución de enzima se añadieron al grupo de medio y al grupo del compuesto de ensayo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Después de la finalización de la agitación, 10 μl de cada solución de sustrato se añadieron a cada pocillo, seguido de agitación a temperatura ambiente protegido de la luz durante una hora. Después de la finalización de la reacción, 25 μl de cada solución de detección se añadieron a cada pocillo, y se mantuvieron a temperatura ambiente protegidos de la luz durante 30 min. Tras mantenerse en reposo, se midieron la intensidad de la fluorescencia a 520 nm y 495 nm en el momento de la irradiación con una luz excitante de 340 nm utilizando Analyst GT (Molecular Devices). Se cuantificó la fosforilación del sustrato artificial mediante Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET). Se calculó la relación TR-FRET dividiendo la señal de fluorescencia a 520 nm por la señal de fluorescencia a 495 nm para cada pocillo, y se calculó la velocidad de inhibición (%) en el grupo del compuesto de ensayo según la siguiente fórmula matemática.

35 
$$\text{Velocidad de inhibición (\%)} = [1 - (\text{relación TR-FRET del grupo del compuesto de ensayo} - A) / (B - A)] \times 100$$

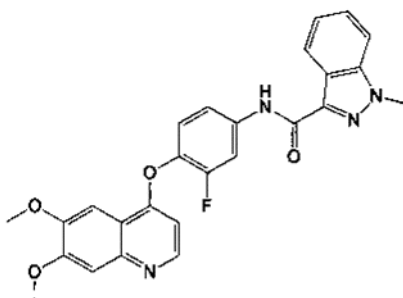
A: valor promedio de las relaciones TR-FRET del grupo Blanco

B: valor promedio de las relaciones TR-FRET del grupo de medio

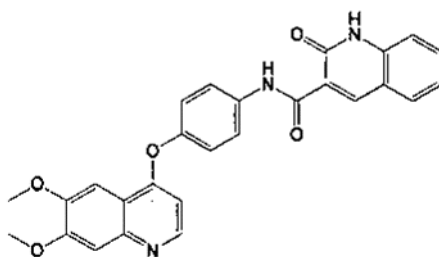
40 Se calcularon los valores del 50 % de la velocidad de inhibición (valores de CI50) del compuesto de ensayo a partir de la curva de inhibición basándose en la velocidad de inhibición de los compuestos de ensayo en cada concentración.

45 Como resultado, en los compuestos de la presente invención, los valores CI50 del compuesto de, por ejemplo, los ejemplos 5, 5 (1), 5(6), 17(2) y 23(2) fueron de 0,0022 μM, 0,0056 μM, 0,0043 μM, 0,0044 μM y 0,0011 μM, respectivamente.

50 Por otro lado, como compuestos comparativos, se midió la actividad inhibidora de Axl de cada uno de los compuestos del Ejemplo 8 descritos en la Bibliografía de patentes 1 (Compuesto comparativo A) y el compuesto 2 del Ejemplo 3 descrito en la Bibliografía de patentes 3 (Compuesto comparativo B), que tienen las siguientes estructuras. En ambos casos, el valor de la CI50 fue mayor de 10 μM.



**Compuesto comparativo A**



Compuesto comparativo B

Ejemplo biológico 2: Se llevó a cabo la medición de la velocidad de supresión de la proliferación utilizando la línea de células pro-B de ratón (Ba/F3 Axl) que expresaba de forma estable Axl

5 Se dispensaron 0,1 mmol/l de una solución de DMSO del compuesto de ensayo en una placa de 96 pocillos, y se preparó una dilución en serie de 3 veces usando DMSO. las soluciones de DMSO de los compuestos de ensayo, que tenían diversas concentraciones, se diluyeron adicionalmente 500 veces con un medio RPMI1640 (que contenía HI-FBS al 10 %, penicilina al 1 %) y se preparó una solución diluida del compuesto de ensayo que tenía una  
10 concentración de 500 veces con respecto a la concentración final. En cada pocillo de la placa de 96 pocillos para la medición (BD Biosciences), se añadieron 50 µl de un medio RPMI al grupo Blanco, se añadieron 50 µl de un medio RPMI que contenía DMSO al 0,2 % al grupo de medio, y se añadieron 50 µl de la solución diluida del compuesto de ensayo al grupo del compuesto de ensayo, respectivamente. Ba/F3 Axl se diluyó con un medio para tener una densidad de  $2 \times 10^5$  células/ml para preparar una suspensión celular. En cada pocillo de la placa de 96 pocillos para  
15 la medición, se añadieron 50 µl a cada uno del medio RPMI al grupo Blanco, y 50 µl a cada uno de la suspensión celular al grupo de medio y al grupo del compuesto de ensayo, respectivamente, y los grupos se mantuvieron a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5 % durante 48 horas. Tras mantenerse en reposo, se midieron las unidades luminosas relativas (URL) utilizando CELLTITER-GLO (marca comercial registrada) ENSAYO DE VIABILIDAD CELULAR LUMINISCENTE (Promega). La medición se realizó de acuerdo con la instrucción adjunta. A cada pocillo, se  
20 añadieron 100 µl de solución emisora de luz. La placa se agitó a temperatura ambiente protegida de la luz durante 10 min, y se midieron las URL utilizando el lector de microplacas (SpectraMax M5e, Molecular Devices). Se calcularon respectivamente los valores promedio de URL del grupo Blanco y el grupo de medio y se calculó la velocidad de supresión de la proliferación del grupo del compuesto de ensayo.

$$25 \text{ Velocidad de supresión de la proliferación (\%)} = \{1 - (\text{URL del grupo del compuesto de ensayo} - A) / (B - A)\} \times 100$$

A: valor promedio de URL del grupo Blanco

B: valor promedio de URL del grupo de medio

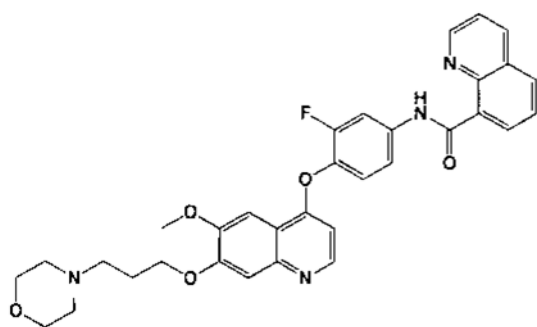
30 Se calculó un valor del 50 % de la velocidad de inhibición (valor de la CI50) del compuesto de ensayo a partir de la curva de inhibición basándose en la velocidad de inhibición en cada concentración del compuesto de ensayo.

35 Como resultado, en los compuestos de la presente invención, los valores CI50 de los compuestos de, por ejemplo, los ejemplos 5, 5(1), 5(6), 17(2) y 23(2) fueron de 0,0007 µM, 0,0008 µM, 0,0078 µM, 0,0012 µM y 0,0012 µM, respectivamente.

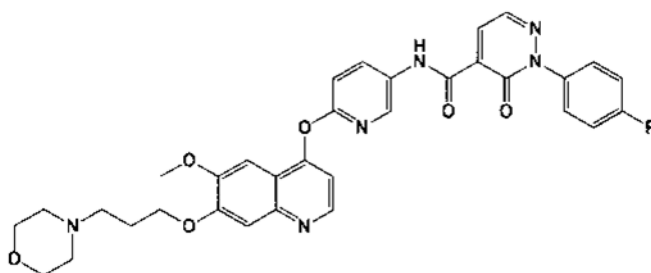
40 Por otro lado, los valores de CI50 de los compuestos comparativos A y B, fueron de 0,62 µM y >10 µM, respectivamente.

Ejemplo biológico 3: Evaluación de la selectividad de la quinasa (ensayo *in vitro*)

45 De forma similar el Ejemplo biológico 1, Se midieron los valores del 50 % de la velocidad de inhibición (valor de la CI50) con respecto a diversas quinasas (KDR, DDR1, FLT4, y ROS) del compuesto de ensayo. Se calculó la actividad inhibidora selectiva de Axl del compuesto de ensayo con respecto a las quinasas, por ejemplo, KDR, basándose en la relación anteriormente mencionada de los valores de CI50. Los valores calculados se muestran en la siguiente Tabla 1. Como compuesto de ensayo, para el compuesto de la presente invención, se usaron los compuestos de los ejemplos 5, 5(1), 17(2) y 23(2) y para los compuestos comparativos, se usaron el compuesto del Ejemplo 5 (Compuesto comparativo C) y el compuesto del Ejemplo 92 (Compuesto comparativo D) descritos en la  
50 Bibliografía de patentes 5, que tienen la siguiente estructura.



Compuesto comparativo C



Compuesto comparativo D

[Tabla 1]

	KDR [CI50] / AxI [CI50]
Ejemplo 5	aproximadamente 900 veces
Compuesto comparativo C	aproximadamente 0,2 veces
Compuesto comparativo D	aproximadamente 28 veces

5 Los resultados mostraron que el compuesto de la presente invención tenía un efecto de inhibición selectiva de AxI sobre KDR en comparación con los compuestos comparativos. KDR es una quinasa, denominada también receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (Receptor 2 del VEGF). se sabe que la inhibición de KDR puede producir un efecto secundario de aumentar la tensión arterial (Hypertension, vol. 39, p. 1095-1100, 2002). Por lo tanto, se sugirió que los compuestos de la presente invención eran compuestos excelentes capaces de evitar el

10 efecto secundario, que era un problema en compuestos comparativos, por ejemplo, hipertensión. Además, se ha sugerido también que los otros tres tipos de quinazinas (DDR1, FLT4, y ROS) pueden producir efectos secundarios que se van a evitar, derivados del fenotipo del ratón KO o de un ratón transgénico. Resultó evidente que el compuesto de la presente invención tenía una excelente selectividad a dichas quinazinas específicas y por tanto capaces de evitar efectos secundarios.

15 Ejemplo biológico 4: Medición de la actividad inhibidora de la enzima metabolizante de fármacos (efecto de inhibición de CYP2C8)

20 La reacción se realizó en una placa de 384 pocillos. como sustancia control positiva (CYP2C8: quercetina), una solución, que se había ajustado DMSO para tener una concentración 300 veces mayor que la concentración final (CYP2C8: 22.5 y 225  $\mu\text{mol/l}$ ) y se había diluido 75 veces con agua purificada que contenía acetonitrilo al 2,7 %, se preparó (CYP2C8: 0,3 y 3  $\mu\text{mol/l}$ ). Se prepararon los compuestos de ensayo para tener una concentración de 0,3 y 3  $\mu\text{mol/l}$  con DMSO, y a continuación se diluyeron 75 veces con agua purificada que contenía acetonitrilo al 2,7 % para tener 4 y 40  $\mu\text{mol/l}$ . A continuación, se preparó una mezcla de solución de reacción mediante la adición de un

25 tampón de fosfato de potasio (pH 7,4), cloruro de magnesio (5  $\text{mol/l}$ ), sustrato (CYP2C8: Luciferina-ME, 150  $\mu\text{mol/l}$ ), y microsomas hepáticos CYP2C8 expresados en E. coli (Cypex, 30  $\text{pmol/l}$ ) (los valores numéricos son concentraciones finales). La reacción se inició mediante la adición de 8  $\mu\text{l}$  de esta mezcla de reacción, 4  $\mu\text{l}$  de cada uno del compuesto de ensayo y la solución control positiva que se habían preparado como se ha descrito anteriormente, y 4  $\mu\text{l}$  de una solución del sistema de producción de NADPH (NADP 5,2 mM, glucosa-6-fosfato 13,2

30 mM, 1,6 U/ ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) y se realizó la incubación a 37 °C durante 30 min. Posteriormente, se añadieron 16  $\mu\text{l}$  de solución de luciferasa para detener la reacción y para permitir a la luciferina emitir luz, y se midió la intensidad de la luminiscencia de la solución de reacción. La velocidad de inhibición es una velocidad de reducción (velocidad de inhibición) de la intensidad de la luminiscencia cuando se compara con el

control en que la reacción se realizó mediante la adición de DMSO en lugar de la solución del compuesto de ensayo. Se calculó la velocidad de inhibición a partir de la siguiente fórmula matemática.

$$5 \quad \text{Velocidad de inhibición (\%)} = 100 - \left\{ \frac{\text{intensidad de la luminiscencia del compuesto de ensayo} - \text{intensidad de la luminiscencia de fondo}}{\text{intensidad de la luminiscencia del control} - \text{intensidad de la luminiscencia de fondo}} \times 100 \right\}$$

10 Se definió el valor de la CI50 para ser  $< 1 \mu\text{M}$  cuando la velocidad de inhibición a  $1 \mu\text{mol/l}$  no fue menor del 50 %; y  $> 10 \mu\text{M}$  cuando la velocidad de inhibición a  $10 \mu\text{mol/l}$  no fue más del 50 %. Se calculó el intervalo entre el intervalo anteriormente mencionado (no más del 50 % en  $1 \mu\text{mol/l}$  y no menos del 50 % en  $10 \mu\text{mol/l}$ ) utilizando la siguiente fórmula matemática:

$$CI50 = (50-b) / a$$

15 en la que a y b la pendiente e interceptan la línea de regresión lineal:  $y = ax + b$  que pasa a través de los dos puntos: la concentración y la velocidad de inhibición a  $1 \mu\text{mol/l}$  y la concentración y la velocidad de inhibición a  $10 \mu\text{mol/l}$ .

20 Se midieron los valores de la CI50 de los compuestos comparativos y los compuestos de la presente invención usando el método de medición descrito anteriormente.

25 Como resultado, el valor de la CI50 de CYP2C8 fue de  $2,6 \mu\text{M}$  para el compuesto comparativo E (Ejemplo 133 descrito en la Bibliografía de patentes 4). Por otro lado, para el compuesto de la presente invención, Los valores de CI50 de CYP2C8 fueron  $>10 \mu\text{M}$  en los compuestos de, por ejemplo, los ejemplos 5, 5(1), 17(2) y 23(2). Por lo tanto, Se mostró que el compuesto de la presente invención tenía menos efecto de inhibición de CYP con respecto al compuesto comparativo.

[Ejemplo de formulación]

30 Ejemplo de formulación 1 (de referencia)

Los componentes indicados a continuación se mezclaron mediante un método normalizado, seguido por preparar la mezcla en comprimidos para obtener 10.000 comprimidos conteniendo cada uno 10 mg de principio activo.

- 35 • N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida ... 100 g
- carboximetil celulosa de calcio (disgregante) ...20 g
- estearato de magnesio (lubricante) ... 10 g
- celulosa microcristalina ... 870

40 Ejemplo de formulación 2

Los componentes indicados a continuación se mezclaron por un método habitual, se filtraron a través de un filtro eliminador de polvo, se llenaron en ampollas de modo que cada ampolla contenía 5 ml y se esterilizaron térmicamente en un autoclave para obtener 10.000 ampollas que contenían cada una 20 mg de principio activo.

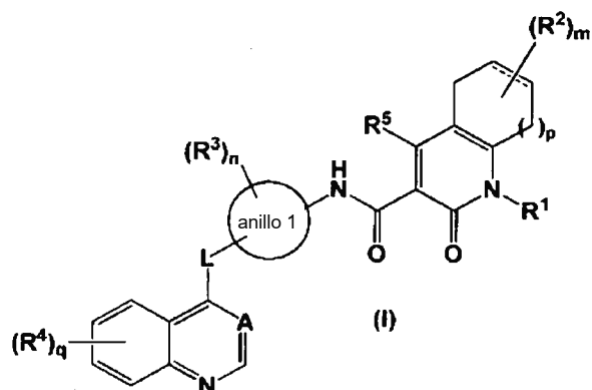
- 45 • N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-7,7-dimetil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida ... 200 g
- manitol ... 20 g
- 50 • agua destilada ... 50 l

**[Aplicabilidad Industrial]**

55 Un compuesto de la presente invención tiene una fuerte actividad inhibidora de Axl, y por tanto, es útil para el tratamiento de enfermedades relacionadas con Axl, por ejemplo, cáncer, enfermedades renales, enfermedades del sistema inmunitario, y enfermedades del sistema circulatorio.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (1):



5

en donde  $R^1$  representa (1) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco  $R^{11}$ , (2) un anillo de carbono C3-7 opcionalmente sustituido con de uno a cinco  $R^{12}$  o (3) un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a cinco  $R^{13}$ , en donde cuando el grupo alquilo C1-8 representado por  $R^1$  es un grupo alquilo ramificado, el grupo alquilo C1-3 ramificado del mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono unido al mismo, opcionalmente forman un anillo de carbono C3-7 saturado,

10

$R^2$  representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo oxo, (5) un grupo  $-OR^{21}$  o (6) un grupo  $=NR^{22}$ ,

15

$R^3$  representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un átomo de halógeno o (3) un grupo haloalquilo C1-4,

$R^4$  representa (1) un grupo alcoxi C1-4, (2) un grupo haloalquilo C1-4, (3) un grupo  $-OR^{41}$ , (4) un grupo alquilo C1-4, (5) un grupo alquenoiloxi C2-4 o (6) un grupo alquinoxiloxi C2-4,

$R^5$  representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un átomo de halógeno, (4) un grupo haloalquilo C1-4 o (5) un grupo  $-OR^{21}$ ,

20

$R^{11}$  representa (1) un grupo  $-OR^{101}$ , (2) un grupo  $SO_2R^{102}$ , (3) un grupo  $NR^{103}R^{104}$  o (4) un anillo de carbono C3-7 opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de halógeno,

$R^{12}$  representa (1) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o (2) un átomo de halógeno,

$R^{13}$  representa (1) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o (2) un átomo de halógeno,

25

$R^{21}$  representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

$R^{22}$  representa (1) un grupo hidroxilo o (2) un grupo alcoxi C1-4,

$R^{41}$  representa (1) un átomo de hidrógeno; (2) un grupo alquilo C1-8 sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) grupo cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un grupo alquilo C1-4, (ii) un grupo haloalquilo C1-4 y (iii) un átomo de halógeno, (b)  $NR^{401}R^{402}$ , (c) un grupo hidroxilo y (d) un grupo  $SO_2R^{403}$ , (3) un grupo alquenoiloxi C2-8 sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) grupo cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un grupo alquilo C1-4, (ii) un grupo haloalquilo C1-4 y (iii) un átomo de halógeno, (b)  $NR^{401}R^{402}$ , (c) un grupo hidroxilo y (d) un grupo  $SO_2R^{403}$  o (4) un grupo alquenoiloxi C2-8 sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) grupo cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un grupo alquilo C1-4, (ii) un grupo haloalquilo C1-4 y (iii) un átomo de halógeno, (b)  $NR^{401}R^{402}$ , (c) un grupo hidroxilo y (d) un grupo  $SO_2R^{403}$ ,

30

$R^{101}$  representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

$R^{102}$  representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

cada uno de  $R^{103}$  y  $R^{104}$  representa independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

cada uno de  $R^{401}$  y  $R^{402}$  representa independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

35

$R^{403}$  representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

A representa (1) CH o (2) un átomo de nitrógeno,

40

L representa (1) -O-, (2) -NH-, (3) -C(O)-, (4)  $-CR^6R^7-$ , (5) -S-, (6) -S(O)- o (7) -S(O)<sub>2</sub>-,

cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  representa independientemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo alquilo C1-4, (4) un grupo hidroxilo o (5)  $NH_2$ ,

anillo 1 representa benceno o piridina,

----- representa un enlace sencillo o un doble enlace,

45

m es un número entero de 0 a 5,

50



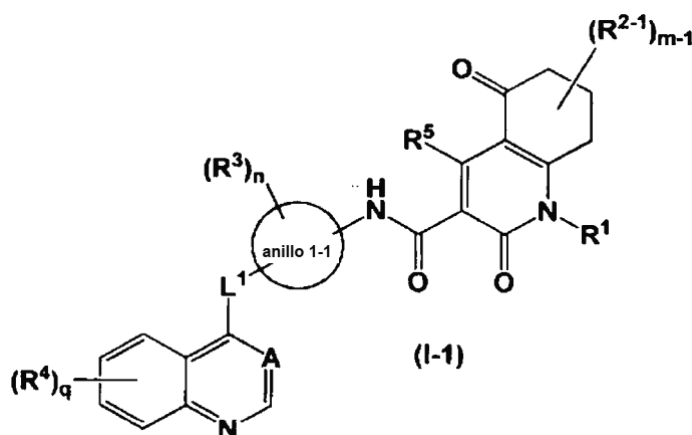
n es un número entero de 0 a 5,  
 p es un número entero de 0 a 2,  
 q es un número entero de 0 a 4,

cuando m es dos o más, una pluralidad de R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y cuando dos R<sup>2</sup> representan un grupo alquilo C1-3 y están en el mismo átomo de carbono, los R<sup>2</sup>, junto con el átomo de carbono unido a ellos, pueden formar un anillo de carbono C3-7 saturado, cuando n es 2 o más, una pluralidad de R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y cuando q es 2 o más, una pluralidad de R<sup>4</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es uno o más y uno de R<sup>2</sup> es necesariamente un grupo oxo.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde L es (1) -O-, (2) -NH- o (3) -C(O)-.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se representa por la fórmula general (I-1):



en donde R<sup>2-1</sup> representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo -OR<sup>21</sup> o (5) un grupo =NR<sup>22</sup>,

m-1 es un número entero de 0 a 4,

L<sup>1</sup> es (1) -O-, (2) -NH- o (3) -C(O)-,

anillo 1-1 representa benceno o piridina,

cuando m-1 es 2 o más, una pluralidad de R<sup>2-1</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y cuando dos de R<sup>2-1</sup> representan un grupo alquilo C1-3 y están en el mismo átomo de carbono, los R<sup>2-1</sup>, junto con un átomo de carbono unido a los mismos, pueden formar un anillo de carbono C3-7 saturado, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido en la reivindicación 1.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es:

(2) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-7,7-dimetil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida,

(3) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida,

(4) N-{5-[(7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida,

(5) N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-3-fluorofenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida,

(6) N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida,

(7) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida,

(8) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(3-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida,

(9) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(2-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida,

(10) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida,

(11) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinil}-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida,

(12) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-1-[(2S)-1-hidroxi-3-metil-2-butanil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-

hexahidro-3-quinolincarboxamida,

(13) N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-3-fluorofenil}-1-(3-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida,

(14) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-6,6-dimetil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida,

(15) N-{5-[(6-metoxi-7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida,

(16) N-(5-[[7-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-6-metoxi-4-quinolinil]oxi]-2-piridinil)-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida, o

(17) N-[5-({6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida.

6. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I) tal como se defina en la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que es un inhibidor de Axl.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que es un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con Axl.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la enfermedad relacionada con Axl incluye un cáncer, una enfermedad renal, una enfermedad del sistema inmunitario o una enfermedad del sistema circulatorio.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, melanoma, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, adenocarcinoma esofágico, cáncer de intestino grueso, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de hígado, melanoma maligno uveal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, linfoma, cáncer de cabeza y cuello o sarcoma.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que es un agente supresor de metástasis para las células cancerosas.

12. Un compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad relacionada con Axl.

13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad relacionada con Axl incluye un cáncer, una enfermedad renal, una enfermedad del sistema inmunológico o una enfermedad del sistema circulatorio.

14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, melanoma, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, adenocarcinoma de esófago, cáncer de intestino grueso, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de hígado, melanoma maligno uveal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, linfoma, cáncer de cabeza y cuello o sarcoma.