CSA220323
Organización y
Digitalizacion CSA Ltda
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** 08-119163

54. **TITULO** 4-ANILINOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDAS COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA CSF-1R

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTALJE, SUECIA

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C.**

PETITORIO

AS: 108.627

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-119163- -00000-0000
Fecha: 2008-11-07 16:26:30 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 308

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **ASTRAZENECA AB** Dirección: S-1-51 85 Södertalje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492
4 INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** Donald COOK, Leslie DAKIN, David DEL VALLE, Thomas GERO, David SCOTT, Xiaolan ZHENG. **Dirección**: AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US; 11160 Jollyville Road, Apt. 921, Austin, TX 78759, US; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US (Respectivamente). **Nacionalidad o Domicilio:** Estados Unidos de América (Respectivamente).	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2007/001338 Fecha 12-04-2007
Publicación Internacional No WO 2007/119046 A1 Fecha 25-10-2007

6 Título (54): **4–ANILINOQUINOLINA–3–CARBOXAMIDAS COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA CSF–1R**

7 Clasificación Internacional (51): ~~C00~~ C07D215/54; A61K31/47; A61P35/00

8 Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	14-04-2006	60/744,857
US	09-11-2006	60/865,090

9 Comprobante de pago No. 08 – 66,169 **Fecha** 06-11-2008

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $ 501.000
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: Tarjeta de Propietarios
  Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

108 627

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-119163- -00000-0000
Fecha: 2008-11-07 16:28:30 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTE(YII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 308

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 66,169
FECHA : AGOSTO 20 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3257295	19/08/2008	61,283,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		501,000.00
		TOTAL :	$	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE [X] PCT/GB2007/001338 MODELO DE UTILIDAD [ ] DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO 4-ANILINOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDAS COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA CSF-1F CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. FECHA DE SOLICITUD ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES) DONALD COOK, LESLIE DAKIN, DAVID DEL VALLE, THOMAS GERO,

OTROS DAVID SCOTT, XIAOLAN ZHENG.

OFICINA DE COMUNICACIONES

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
S-SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing *(day/month/year)*
09 September 2008 (09.09.2008)

Applicant's or agent's file reference
102227-1 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2007/001338

International filing date *(day/month/year)*
12 April 2007 (12.04.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
DEL VALLE, David
AstraZeneca R & D Boston
35 Gatehouse Drive
Waltham, Massachusetts 02451
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
DEL VALLE, David
11160 Jollyville Road
Apt. 921
Austin, TX 78759
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 40

Authorized officer
Birchen Mireille
e-mail pt01.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 01

P03627

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
25 October 2007 (25.10.2007)

(10) International Publication Number
WO 2007/119046 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 215/54 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2007/001338

(22) International Filing Date: 12 April 2007 (12.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/744,857 14 April 2006 (14.04.2006) US
60/865,090 9 November 2006 (09.11.2006) US

(71) Applicant *(for all designated States except MG, US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85, S-SWEDEN Sodertalje (SE).

(71) Applicant *(for MG only)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

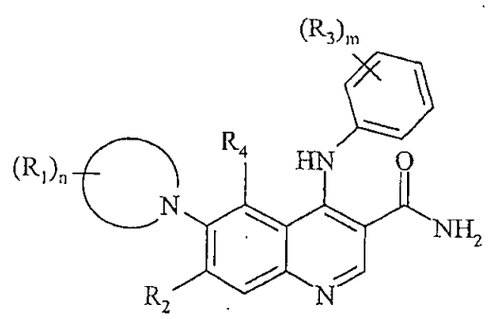
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **COOK, Donald** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **DAKIN, Leslie** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **DEL VALLE, David** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **GERO, Thomas** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **SCOTT, David** [GB/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **ZHENG, Xiaolan** [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

(74) Agent: **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

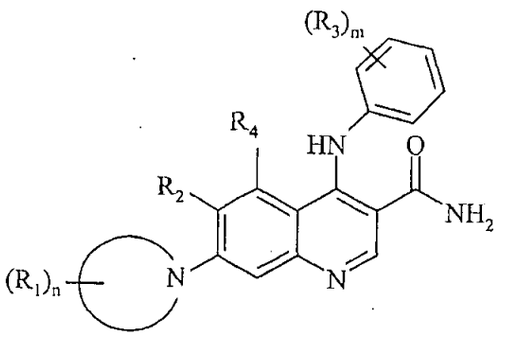
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continued on next page]

(54) Title: 4-ANILINOQUINOLINE-3-CARBOXAMIDES AS CSF-1R KINASE INHIBITORS



IA



IB

(57) Abstract: The invention relates to chemical compounds of formula IA or IB: formula IA IB or pharmaceutically acceptable salts thereof which possess CSF 1R kinase inhibitory activity and are accordingly useful for their anti cancer activity and thus in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said chemical compounds, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments of use in the production of an anti cancer effect in a warm blooded animal such as man.

WO 2007/119046 A1

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

4-ANILINOQUINOLINE-3-CARBOXAMIDES AS CSF-1R KINASE INHIBITORS

BACKGROUND OF THE INVENTION

The invention relates to chemical compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, which possess colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R) kinase inhibitory activity and are accordingly useful for their anti-cancer activity and thus in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said chemical compounds, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments of use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

Receptor tyrosine kinases (RTK's) are a sub-family of protein kinases that play a critical role in cell signalling and are involved in a variety of cancer related processes including cell proliferation, survival, angiogenesis, invasion and metastasis. There are believed to be at least 96 different RTK's including CSF-1R.

CSF-1R or c-fms was originally identified as the oncogene v-fms from the feline sarcoma virus. CSF-1R is a member of the class III RTK's along with c-Kit, fms-related tyrosine kinase 3 (Flt3) and Platelet-derived growth factor receptor α and β (PDGFRα and PDGFRβ). All of these kinases have been implicated in the process of tumorigenesis. CSF-1R is normally expressed as an immature 130 kDa transmembrane protein and ultimately results in a mature 145-160 kDa cell surface *N*-linked glycosylated protein. Macrophage colony stimulating factor (M-CSF or CSF-1), the ligand for CSF-1R, binds to the receptor resulting in dimerization, auto-phosphorylation of the receptor and subsequent activation of downstream signal transduction cascades (C.J. Sherr, Biochim Biophys Acta, 1988, 948: 225-243).

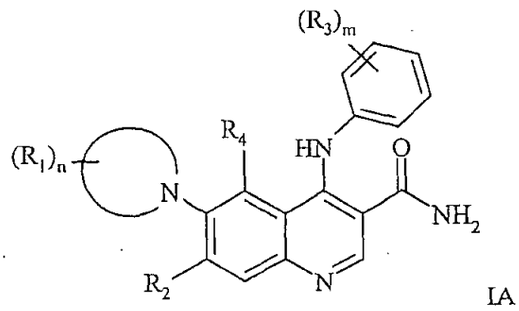
CSF-1R is normally expressed in myeloid cells of the mononuclear phagocytic lineage and their bone-marrow progenitors as well as the epithelial cells of the ducts and alveoli in the lactating, but not normal resting, breast tissue. CSF-1R activation stimulates the proliferation, survival, motility and differentiation of cells of the monocyte/macrophage lineage. The mature macrophage plays a key role in normal tissue development and immune defence (F.L. Pixley and E.R. Stanley, Trends in Cell Biology, 2004, 14(11): 628-638). For example, osteoblasts secrete CSF-1 and activate the receptor on osteoclastic progenitors resulting in differentiation into mature osteoclasts (S.L. Teitelbaum, Science, 2000, 289: 1504-1508). The CSF-1R axis plays an important role in placental development, embryonic implantation,

mammary gland ductal and lobuloalveolar development and lactation (E. Sapi, Exp Biol Med, 2004, 229:1-11).

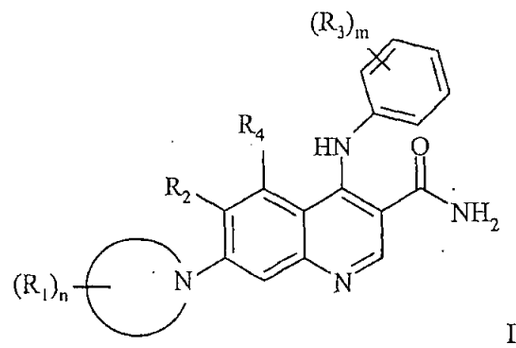
Transfection of CSF-1R with or without CSF-1 induces transformation and *in vivo* tumorigenicity of NIH3T3 (Rat2 and ovarian granulosa cells. Autocrine and/or paracrine signaling mechanisms have been implicated in the activation of CSF-1R in the tumour epithelium and tumour associated macrophage. Aberrant expression and activation of CSF-1R and/or its ligand have been found in human myeloid leukaemia, prostate, breast, ovarian, endometrial and a variety of other cancers. A number of studies have demonstrated that the overexpression of CSF-1R is associated with poor prognosis in several of these cancers. In addition, the CSF-1/CSF-1R axis plays a key role in the regulation of tumour-associated macrophage, which have been postulated to play a significant role in tumour angiogenesis, invasion and progression (E. Sapi, Exp Biol Med, 2004, 229:1-11).

SUMMARY AND DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Accordingly, the present invention provides a compound of formula IA or IB:

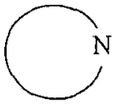


IA



IB

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:



is a 3-10 membered, nitrogen linked, heterocycle or heteroaryl; wherein if said heterocycle or heteroaryl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R_5;

R_1 at each occurrence is independently halo, hydroxy, nitro, formyl, cyano, $-CO_2H$, -SH, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_6)alkoxy, $-OC(O)-(C_1-C_6)$alkyl, $-C(O)-(C_1-C_6)$alkyl, $-CO_2(C_1-C_6)$alkyl, -NR'R", $-NR'-C(O)-(C_1-C_6)$alkyl, (C_1-C_6)alkylS(O)$_a$- wherein a is 0 to 2, $-NR'-C(O)-O(C_1-C_6)$alkyl, $-NR'-SO_2-(C_1-C_6)$alkyl, -NR'-C(O)NR'R", $-SO_2-NR'R"$,-C(O)-NR'R", carbocyclyl, heterocyclo, heteroaryl or oxo;

R_2 is hydrogen, halo, hydroxy, nitro, formyl, $-CO_2H$, -SH, cyano, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, $-O-(C_3-C_6)$cycloalkyl, $-OC(O)-(C_1-C_6)$alkyl, $-C(O)-(C_1-C_6)$alkyl, $-CO_2(C_1-C_6)$alkyl, -NR'R", $-NR'-C(O)-(C_1-C_6)$alkyl, (C_1-C_6)alkylS(O)$_a$- wherein a is 0 to 2, $-NR'-C(O)-O(C_1-C_6)$alkyl, $-NR'-SO_2-(C_1-C_6)$alkyl, -NR'-C(O)NR'R", $-SO_2-NR'R"$, -C(O)-NR'R", -OC(O)-NR'R", carbocyclyl, heterocyclo, heteroaryl or (C_1-C_6)alkoxy;

R_3 at each occurrence is independently halo, nitro, formyl, cyano, hydroxy, -NR'R", $-CO_2H$, $-C(O)-(C_1-C_6)$alkyl, $-CO_2(C_1-C_6)$alkyl, -C(O)-NR'R", $-NR'-C(O)-(C_1-C_6)$alkyl, -NR'-C(O)NR'R", $-NR'-C(O)-O(C_1-C_6)$alkyl, $-O-C(O)-(C_1-C_6)$alkyl, -SH, $-SO_2-NR'R"$, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylS(O)$_a$- wherein a is 0 to 2, $-NR'-SO_2-(C_1-C_6)$alkyl, carbocyclyl, heterocyclo, or heteroaryl, wherein if said heterocyclo or heteroaryl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by (C_1-C_6)alkyl; or

two R_3 groups on adjacent carbons may optionally form a 5- or 6-membered saturated, partially unsaturated, unsaturated and/or aromatic ring optionally containing 0, 1, or 2 heteroatoms selected from S, O, or NR_a wherein R_a is absent, H or (C_1-C_6)alkyl;

R_4 is hydrogen or halo;

m is 0-3; wherein the values of R_3 may be the same or different;

n is 0-3; wherein the values of R_1 may be the same or different;

p is independently 1 or 2 at each occurrence; and

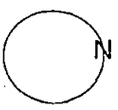
R_5 is selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, $-C(O)-(C_1-C_6)$alkyl, $-S(O)_p(C_1-C_6)$alkyl, $-CO_2(C_1-C_6)$alkyl, -C(O)-NR'R", benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

R' and R" independently at each occurrence are H, optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, or optionally substituted aryl, or taken together with the nitrogen to which they are attached form an optionally substituted 3-6 membered ring saturated or partially unsaturated containing 0 or 1 additional heteroatom selected from NR_a; wherein said optional substituents may be selected from one or more R_6;

R_6 may be independently (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, halo, nitro, cyano, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, -NR^xR^y, —$COOR^x$ or —$CONR^xR^y$; and

R^x and R^y are independently of each other hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; and wherein each R_a, R_1, R_2, R_3 and R_5 may be optionally substituted on carbon by one or more formyl, -SH, azido, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, -OC(O)-(C_1-C_6)alkyl, -NR'R", -CO_2H, -C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -CO_2(C_1-C_6)alkyl, -C(O)-NR'R", -S-(C_1-C_6)alkyl, -SO_p-(C_1-C_6)alkyl, -SO_pNR'R", (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, -NR'-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -NR'-C(O)-O(C_1-C_6)alkyl, -NR'-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, -NR'-C(O)NR'R", (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, or (C_1-C_6)alkoxy.

According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:



is a 3-8 membered heterocycle or heteroaryl;

R_1 at each occurrence is independently halo, hydroxyl, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OC(O)-(C_1-C_6)alkyl, -C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -CO_2(C_1-C_6)alkyl, -C(O)-NR'R", or oxo;

R_2 is hydrogen, halo, hydroxyl, cyano, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, or (C_1-C_6)alkoxy;

R_3 at each occurrence is independently halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, NR'R", CO_2H, -C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -CO_2(C_1-C_6)alkyl, -C(O)-NR'R", -NR-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -NR'-C(O)NR'R", -NR'-C(O)-O(C_1-C_6)alkyl, -O-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, SH, -SO_2-NR'R", (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, -NR'-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, -(C_3-C_6)cycloalkyl, heterocyclo, or heteroaryl, wherein if said heterocyclo or heteroaryl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by (C_1-C_6)alkyl; and

wherein if two R_3 groups are on adjacent carbons, they may optionally form a 5- or 6-membered saturated, partially unsaturated or aromatic ring optionally containing 0, 1, or 2 heteroatoms selected from S, O, or NR_a wherein R_a is H or (C_1-C_6)alkyl, S, or O;

R_4 is hydrogen or halo;

m is 0-3;

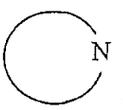
n is 0-3;

p is independently 1 or 2 at each occurrence; and

R' and R" independently at each occurrence are H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, or aryl, or taken together with the nitrogen to which they are attached form an optionally substituted 3-6 membered ring saturated or partially unsaturated containing 0 or 1 additional heteroatom selected from NR_a; and

each R_a, R_1, R_2, and R_3 may be optionally substituted on carbon by azido, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, -OC(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl, NR'R", -CO_2H, C(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl, -$CO_2(C_1$-$C_6)$alkyl, -C(O)-NR'R", S$(C_1$-$C_6)$, $SO_p(C_1$-$C_6)$alkyl, $SO_pNH(C_1$-$C_6)$alkyl, $SO_pNR'R"$, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, $(C_2$-$C_6)$alkynyl, or $(C_1$-$C_6)$alkoxy.

According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:



is a 3-8 membered, nitrogen linked, heterocycle or heteroaryl; wherein if said heterocycle or heteroaryl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^5;

R_1 at each occurrence is independently halo, hydroxy, nitro, formyl, cyano, -CO_2H, -SH, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, $(C_2$-$C_6)$alkynyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, -OC(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl, -C(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl, -$CO_2(C_1$-$C_6)$alkyl, -NR'R", -NR'-C(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkyl$S(O)_a$- wherein a is 0 to 2, -NR'-C(O)-O$(C_1$-$C_6)$alkyl, -NR'-SO_2-$(C_1$-$C_6)$alkyl, -NR'-C(O)NR'R", -SO_2-NR'R",-C(O)-NR'R", carbocyclyl, heterocyclo, heteroaryl or oxo;

R_2 is hydrogen, halo, hydroxy, nitro, formyl, -CO_2H, -SH, cyano, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, $(C_2$-$C_6)$alkynyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, -O-$(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, -OC(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl, -C(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl, -$CO_2(C_1$-$C_6)$alkyl, -NR'R", -NR'-C(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkyl$S(O)_a$- wherein a is 0 to 2, -NR'-C(O)-O$(C_1$-$C_6)$alkyl, -NR'-SO_2-$(C_1$-$C_6)$alkyl, -NR'-C(O)NR'R", -SO_2-NR'R", -C(O)-NR'R", -OC(O)-NR'R", carbocyclyl, heterocyclo, heteroaryl or $(C_1$-$C_6)$alkoxy;

R_3 at each occurrence is independently halo, nitro, formyl, cyano, hydroxy, -NR'R", -CO_2H, -C(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl, -$CO_2(C_1$-$C_6)$alkyl, -C(O)-NR'R", -NR'-C(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl, -NR'-C(O)NR'R", -NR'-C(O)-O$(C_1$-$C_6)$alkyl, -O-C(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl, -SH, -SO_2-NR'R",

(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylS(O)$_a$- wherein a is 0 to 2, -NR'-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, carbocyclyl, heterocyclo, or heteroaryl, wherein if said heterocyclo or heteroaryl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by (C_1-C_6)alkyl; or

two R_3 groups on adjacent carbons may optionally form a 5- or 6-membered saturated, partially unsaturated, unsaturated and/or aromatic ring optionally containing 0, 1, or 2 heteroatoms selected from S, O, or NR_a wherein R_a is absent, H or (C_1-C_6)alkyl;

R_4 is hydrogen or halo;

m is 0-3; wherein the values of R_3 may be the same or different;

n is 0-3; wherein the values of R_1 may be the same or different;

p is independently 1 or 2 at each occurrence; and

R_5 is selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, -C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -S(O)$_p$$(C_1-C_6)$alkyl, -$CO_2$$(C_1-C_6)$alkyl, -C(O)-NR'R", benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

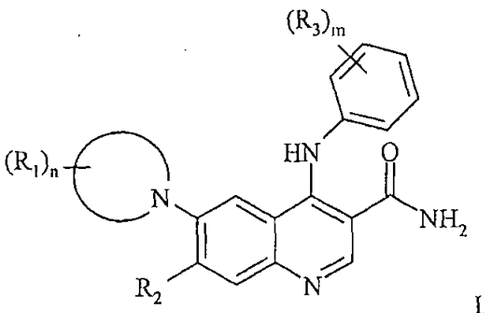
R' and **R"** independently at each occurrence are H, optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, or optionally substituted aryl, or taken together with the nitrogen to which they are attached form an optionally substituted 3-6 membered ring saturated or partially unsaturated containing 0 or 1 additional heteroatom selected from NR_a; wherein said optional substituents may be selected from one or more R_6;

R_6 may be independently (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, halo, nitro, cyano, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, -NR^xR^y, —$COOR^x$ or —$CONR^xR^y$; and

R^x and **R^y** are independently of each other hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; and wherein

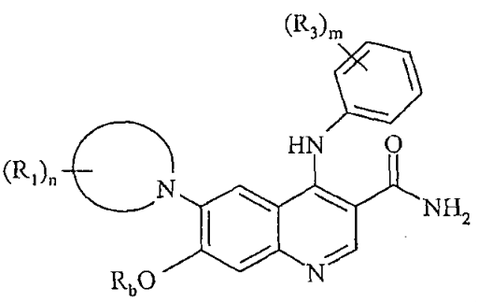
each **R_a**, **R_1**, **R_2**, **R_3** and **R_5** may be optionally substituted on carbon by one or more formyl, -SH, azido, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, -OC(O)-(C_1-C_6)alkyl, -NR'R", -CO_2H, -C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -$CO_2$$(C_1-C_6)$alkyl, -C(O)-NR'R", -S-$(C_1-C_6)$alkyl, -$SO_p$-$(C_1-C_6)$alkyl, -$SO_p$NR'R", (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, -NR'-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -NR'-C(O)-O(C_1-C_6)alkyl, -NR'-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, -NR'-C(O)NR'R", (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, or (C_1-C_6)alkoxy.

What is also provided is a compound of formula IA-1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



IA-1

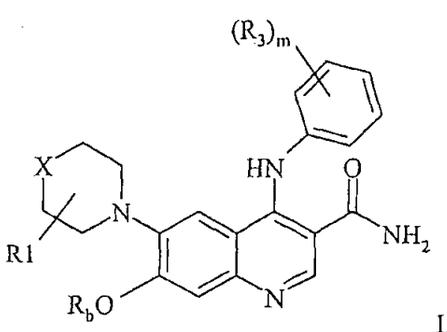
What is also provided is a compound of formula IA-2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



IA-2

wherein R_b at each occurrence is independently H, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl, -C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, -C(O)-NR'R", wherein each R_b may be optionally substituted on carbon by halo, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, -OC(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, -NR'R", $-CO_2H$, -C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $-CO_2(C_1\text{-}C_6)$alkyl, -C(O)-NR'R", $-S(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $-SO_p(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $-SO_pNR'R"$, $(C_2\text{-}C_6)$alkenyl, $(C_2\text{-}C_6)$alkynyl, or $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, wherein R', R", and p are as defined above.

What is also provided is a compound of formula IA-3 or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



IA-3

wherein

R_1 and R_b are as defined above; and

X is O, S, SO, SO_2, or N-R_c, wherein R_c is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, -C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -CO_2(C_1-C_6)alkyl, -C(O)-NR'R", or -SO_pNH(C_1-C_6)alkyl,

wherein R_c may be optionally substituted on carbon by azido, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, -OC(O)-(C_1-C_6)alkyl, -NR'R", -CO_2H, -C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -CO_2(C_1-C_6)alkyl, -C(O)-NR'R", -S(C_1-C_6)alkyl, -SO_p(C_1-C_6)alkyl, -SO_pNR'R", (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, or (C_1-C_6)alkoxy, wherein R', R", and p are as defined above.

What is also provided is a compound of formula IA-3 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

R_1 and R_b is as defined above; and

X is O, S, SO, SO_2, or N-R_c, wherein R_c is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_6)alkoxy, -OC(O)-(C_1-C_6)alkyl, -C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -CO_2(C_1-C_6)alkyl, -C(O)-NR'R", or SO_pNH(C_1-C_6)alkyl,

wherein R_c may be optionally substituted on carbon by azido, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, -OC(O)-(C_1-C_6)alkyl, NR'R", -CO_2H, C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -CO_2(C_1-C_6)alkyl, -C(O)-NR'R", S(C_1-C_6), SO_p(C_1-C_6)alkyl, SO_pNH(C_1-C_6)alkyl, SO_pNR'R", (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, or (C_1-C_6)alkoxy, wherein R', R", and p are as defined above.

Particular values of variable groups are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

A compound of formula IA.

A compound of formula IB.

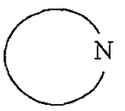


is a 5-7 membered, nitrogen linked, heterocycle; wherein if said heterocycle contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R_5; wherein

R_5 is selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, -C(O)-(C_1-C_6)alkyl and -CO_2(C_1-C_6)alkyl; and

each R_5 may be optionally substituted on carbon by one or more cyano, hydroxy, -OC(O)-(C_1-C_6)alkyl, -NR'R", (C_3-C_6)cycloalkyl or (C_1-C_6)alkoxy; wherein

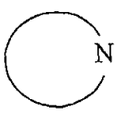
R' and R" independently at each occurrence are (C_1-C_6)alkyl.

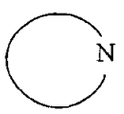

is piperazin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholino, homopiperazin-1-yl and pyrrolidin-1-yl; wherein said piperazin-1-yl or homopiperazin-1-yl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from R_5; wherein

R_5 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, acetyl, propionyl and *t*-butoxycarbonyl; and

each R_5 may be optionally substituted on carbon by one or more cyano, hydroxy, acetoxy, -NR'R", cyclopropyl or methoxy; wherein

R' and R" are methyl.


is piperazin-1-yl, *N*-methylpiperazin-1-yl, *N*-ethylpiperazin-1-yl, *N*-isopropylpiperazin-1-yl, *N*-acetylpiperazin-1-yl, *N*-(2-hydroxyacetyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-dimethylaminoethyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-cyanoethyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, *N*-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl, *N*-(cyclopropyl)piperazin-1-yl, *N*-((R)-2-hydroxypropionyl)piperazin-1-yl, *N*-((S)-2-hydroxypropionyl)piperazin-1-yl, *N*-(*t*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl, *N*-(acetoxyacetyl)piperazin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholino, homopiperazin-1-yl, *N*-methylhomopiperazin-1-yl, *N*-ethylhomopiperazin-1-yl, *N*-acetylhomopiperazin-1-yl, *N*-isopropylhomopiperazin-1-yl, *N*-cyclopropylhomopiperazin-1-yl and pyrrolidin-1-yl.


is *N*-methylpiperazin-1-yl.

R_1 is hydroxy.

R_1 at each occurrence is hydroxy, -NR'R" or oxo; wherein R' and R" independently at each occurrence are $(C_1$-$C_6)$alkyl.

R_1 at each occurrence is hydroxy, $-NMe_2$ or oxo.

n is 0 or 1.

n is 0.

n is 1.

n is 0 or 1 and R_1 is hydroxy.

n is 0 or 1 and R_1 is hydroxy, $-NMe_2$ or oxo.

R_2 is hydrogen, halo or (C_1-C_6)alkoxy; wherein R_2 may be optionally substituted on carbon by one or more (C_1-C_6)alkoxy.

R_2 is hydrogen, halo or (C_1-C_6)alkoxy; wherein R_2 may be optionally substituted on carbon by one or more (C_1-C_6)alkoxy or hydroxy.

R_2 is hydrogen, halo or (C_1-C_6)alkoxy.

R_2 is hydrogen, fluoro, methoxy, ethoxy or isopropoxy; wherein R_2 may be optionally substituted on carbon by one or more methoxy.

R_2 is hydrogen, fluoro, methoxy, ethoxy or isopropoxy; wherein R_2 may be optionally substituted on carbon by one or more methoxy or hydroxy.

R_2 is hydrogen, fluoro, methoxy, ethoxy or isopropoxy.

R_2 is hydrogen, fluoro, methoxy, ethoxy, 2-(methoxy)ethoxy, 2-hydroxyethoxy or isopropoxy.

R_2 is hydrogen.

R_2 is fluoro.

R_2 is methoxy.

R_2 is ethoxy.

R_2 is isopropoxy.

R_2 is 2-(methoxy)ethoxy.

R_2 is 2-hydroxyethoxy.

R_3 at each occurrence is independently halo, (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkoxy; wherein R_3 may be optionally substituted on carbon by halo.

R_3 at each occurrence is independently fluoro, chloro, methyl, ethyl or methoxy; wherein R_3 may be optionally substituted on carbon by fluoro.

R_3 at each occurrence is independently fluoro, chloro, methyl, trifluoromethyl, ethyl, methoxy or trifluoromethoxy.

m is 1-3; wherein the values of R_3 may be the same or different.

m is 1.

m is 2; wherein the values of R_3 may be the same or different.

m is 3; wherein the values of R_3 may be the same or different.

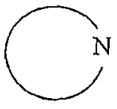
$(R_3)_m$ and the phenyl to which it is attached form 2,4-difluorophenyl, 2-fluoro-3-chlorophenyl or 2-fluoro-4-methylphenyl.

R_4 is hydrogen or fluoro.

R_4 is hydrogen.

R_4 is fluoro.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula IA or IB (as depicted above) wherein:



is a 5-7 membered, nitrogen linked, heterocycle; wherein if said heterocycle contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R_5;

R_1 is hydroxy;

n is 0 or 1;

R_2 is hydrogen, halo or $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy;

R_3 at each occurrence is independently halo, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl or $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy; wherein R_3 may be optionally substituted on carbon by halo;

m is 1-3; wherein the values of R_3 may be the same or different;

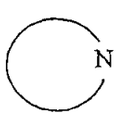
R_4 is hydrogen or fluoro;

R_5 is selected from $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl, -C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl and $-CO_2(C_1\text{-}C_6)$alkyl; wherein R_5 may be optionally substituted on carbon by one or more cyano, hydroxy, -OC(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, -NR'R", $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl or $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy; and

R' and R" independently at each occurrence are $(C_1\text{-}C_6)$alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula IA or IB (as depicted above) wherein:



is a 5-7 membered, nitrogen linked, heterocycle; wherein if said heterocycle contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R_5;

R_1 at each occurrence is hydroxy, -NR'R" or oxo;

n is 0 or 1;

R_2 is hydrogen, halo or $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy; wherein R_2 may be optionally substituted on carbon by one or more $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy or hydroxy;

R_3 at each occurrence is independently halo, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl or $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy; wherein R_3 may be optionally substituted on carbon by halo;

m is 1-3; wherein the values of R_3 may be the same or different;

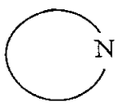
R_4 is hydrogen or fluoro;

R_5 is selected from $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, -C(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl and -$CO_2(C_1$-$C_6)$alkyl; wherein R_5 may be optionally substituted on carbon by one or more cyano, hydroxy, -OC(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl, -NR'R", $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl or $(C_1$-$C_6)$alkoxy; and

R' and R" independently at each occurrence are $(C_1$-$C_6)$alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula IA or IB (as depicted above) wherein:



is piperazin-1-yl, *N*-methylpiperazin-1-yl, *N*-ethylpiperazin-1-yl, *N*-isopropylpiperazin-1-yl, *N*-acetylpiperazin-1-yl, *N*-(2-hydroxyacetyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-dimethylaminoethyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-cyanoethyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, *N*-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl, *N*-(cyclopropyl)piperazin-1-yl, *N*-((R)-2-hydroxypropionyl)piperazin-1-yl, *N*-((S)-2-hydroxypropionyl)piperazin-1-yl, *N*-(*t*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl, *N*-(acetoxyacetyl)piperazin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholino, homopiperazin-1-yl, *N*-methylhomopiperazin-1-yl, *N*-ethylhomopiperazin-1-yl, *N*-acetylhomopiperazin-1-yl, *N*-isopropylhomopiperazin-1-yl, *N*-cyclopropylhomopiperazin-1-yl and pyrrolidin-1-yl;

R_1 is hydroxy;

n is 0 or 1;

R_2 is hydrogen, fluoro, methoxy, ethoxy or isopropoxy;

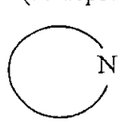
R_3 at each occurrence is independently fluoro, chloro, methyl, trifluoromethyl, ethyl, methoxy or trifluoromethoxy;

m is 1-3; wherein the values of R_3 may be the same or different;

R_4 is hydrogen or fluoro;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula IA or IB (as depicted above) wherein:



is piperazin-1-yl, *N*-methylpiperazin-1-yl, *N*-ethylpiperazin-1-yl, *N*-isopropylpiperazin-1-yl, *N*-acetylpiperazin-1-yl, *N*-(2-hydroxyacetyl)piperazin-1-yl,

N-(2-dimethylaminoethyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-cyanoethyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, *N*-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl, *N*-(cyclopropyl)piperazin-1-yl, *N*-((R)-2-hydroxypropionyl)piperazin-1-yl, *N*-((S)-2-hydroxypropionyl)piperazin-1-yl, *N*-(*t*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl, *N*-(acetoxyacetyl)piperazin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholino, homopiperazin-1-yl, *N*-methylhomopiperazin-1-yl, *N*-ethylhomopiperazin-1-yl, *N*-acetylhomopiperazin-1-yl, *N*-isopropylhomopiperazin-1-yl, *N*-cyclopropylhomopiperazin-1-yl and pyrrolidin-1-yl;

R_1 at each occurrence is hydroxy, $-NMe_2$ or oxo;

n is 0 or 1;

R_2 is hydrogen, fluoro, methoxy, ethoxy, 2-(methoxy)ethoxy, 2-hydroxyethoxy or isopropoxy;

R_3 at each occurrence is independently fluoro, chloro, methyl, trifluoromethyl, ethyl, methoxy or trifluoromethoxy;

m is 1-3; wherein the values of R_3 may be the same or different;

R_4 is hydrogen or fluoro;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, preferred compounds of the invention are any one of the Examples or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, preferred compounds of the invention are any one of Examples 11, 12, 48, 70, 83, 88, 165, 166, 168 or 172 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

What is also provided is a compound which is one of the Examples.

What is also provided is a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

What is also provided is a compound of formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

What is also provided is the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

What is also provided is the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

What is also provided is the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries.

What is also provided is the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma.What is also provided is the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease and Langerhans cell histiocytosis.

What is also provided is the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis.

What is also provided is a method for producing a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

What is also provided is a method for producing an anti-cancer effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

What is also provided is a method of treating melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

What is also provided is a method of treating breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

What is also provided is a method of treating tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease and Langerhans cell histiocytosis, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

What is also provided is a method of treating chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

What is also provided is a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a

pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

What is also provided is a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

What is also provided is a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of melanoma, papillary thyroid tumors, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries in a warm-blooded animal such as man.

What is also provided is a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma in a warm-blooded animal such as man.

What is also provided is a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease and Langerhans cell histiocytosis in a warm-blooded animal such as man.

What is also provided is a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of chronic obstructive

pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis in a warm-blooded animal such as man.

What is also provided is a process for preparing a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as provided in the schemes 1 and 2, *infra*.

Definitions

"Alkyl" means a linear saturated monovalent hydrocarbon radical of, unless otherwise specified, one to six carbon atoms or a branched saturated monovalent hydrocarbon radical of, unless otherwise specified, three to six carbon atoms, e.g., methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, pentyl, and the like. References to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only and references to individual branched chain alkyl groups such as 'isopropyl' are specific for the branched chain version only. For example, "(C_1-C_6)alkyl" includes methyl, propyl, isopropyl and *t*-butyl.

The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

"Alkenyl" means a linear monovalent hydrocarbon radical of, unless otherwise specified, two to six carbon atoms or a branched monovalent hydrocarbon radical of, unless otherwise specified, three to six carbon atoms, containing at least one double bond, e.g., ethenyl, propenyl, and the like. Examples of "(C_2-C_6)alkenyl" are vinyl, allyl and 1-propenyl.

"Alkynyl" means an alkyl group, as defined above, having one or more carbon-carbon triple bonds, e.g., ethynyl. Examples of "(C_2-C_6)alkynyl" are ethynyl, 1-propynyl and 2-propynyl.

"Cycloalkyl" means a saturated monovalent cyclic hydrocarbon radical of, unless otherwise specified, three to six ring carbons, e.g., cyclopropyl, cyclohexyl, and the like. Examples of "(C_3-C_6)cycloalkyl" include cyclopropyl and cyclohexyl.

"Aryl" means a monovalent monocyclic or bicyclic aromatic or totally unsaturated hydrocarbon radical of 6 to 10 ring atoms.

"Heterocycle" or "heterocyclo" means a saturated or partially unsaturated cyclic radical of 3 to 8 ring atoms in which one or two ring atoms are heteroatoms selected from NR_a wherein R_a is as defined above, O, S, SO, or SO_2, which may be carbon or nitrogen linked unless otherwise specified.

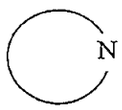
"Heteroaryl" means an monovalent monocyclic radical, which is totally unsaturated and/or aromatic ring of 5 or 6 ring atoms containing one, two, or three ring heteroatoms selected from N, O, or S, the remaining ring atoms being C, which may be carbon or nitrogen linked unless otherwise specified. The term heteroaryl includes, but is not limited to pyridyl,

pyrrolyl, thienyl, pyrazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, thiadiazolyl and derivatives thereof.

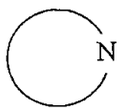
A "carbocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic carbon ring that contains 3-12 atoms; wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-. Particularly "carbocyclyl" is a monocyclic ring containing 5 or 6 atoms or a bicyclic ring containing 9 or 10 atoms. Suitable values for "carbocyclyl" include cyclopropyl, cyclobutyl, 1-oxocyclopentyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, phenyl, naphthyl, tetralinyl, indanyl or 1-oxoindanyl. A particular example of "carbocyclyl" is phenyl.

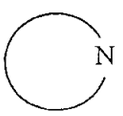
"Two R_3 groups on adjacent carbons may optionally form a 5- or 6-membered saturated, partially unsaturated, unsaturated and/or aromatic ring optionally containing 0, 1, or 2 heteroatoms selected from S, O, or NR_a wherein R_a is absent, H or (C_1-C_6)alkyl", said ring forms a bicyclic ring with the phenyl to which it is attached. For the avoidance of doubt the 5- or 6-members of the ring include two from the phenyl ring to which it is attached. Suitable examples of two R_3 groups on adjacent carbons forming a 5- or 6-membered ring together with the phenyl to which they are attached include naphthyl, indol-6-yl, isoindole-5-yl, benzofuran-4-yl, quinolin-8-yl and 1H-indazol-7-yl.

R' and R" "taken together with the nitrogen to which they are attached form a 3-6 membered ring saturated or partially unsaturated containing 0 or 1 additional heteroatom selected from NR_a". Examples and suitable values of this ring are azetidin-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, *N*-methylpiperazin-1-yl and pyrrolidin-1-yl.



is a 3-10 membered, nitrogen linked, heterocycle or heteroaryl. Said ring may be mono- or bicyclic and/or bridged. Examples and suitable values of this ring include are azetidin-1-yl, morpholino, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, thiomorpholino, homopiperazin-1-yl, pyrrol-1-yl, pyrazol-1-yl, imidazole-1-yl and triazol-1-yl. Additional examples, where 

is a bicyclic ring include hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl and 3-methyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl. Additional examples, where 

is a bridged ring include 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl. Particularly 

is a 3-8 membered, nitrogen linked, heterocycle or heteroaryl.

Examples of "(C_1-C_6)alkoxy" include methoxy, ethoxy and isopropoxy. An example of "-OC(O)-(C_1-C_6)alkyl" is acetoxy. "-CO_2H" is carboxy. Examples of "-C(O)-(C_1-C_6)alkyl" include propionyl and acetyl. Examples of "-C(O)-NR'R"" wherein R' and R" are as defined above include carbamoyl, methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl and *N*-phenyl-*N*-ethylcarbamoyl. Examples of "-CO_2(C_1-C_6)alkyl" include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *t*-butoxycarbonyl. Examples of "-NR'R"" wherein R' and R" are as defined above include amino, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diisopropylamino and *N*-ethyl-*N*-phenylamino. Examples of "-NR'-C(O)-(C_1-C_6)alkyl" wherein R' is as defined above include formamido, acetamide, propionylamino and *N*-acetyl-*N*-phenylamino. Examples of "-NR'-C(O)-O(C_1-C_6)alkyl" wherein R' is as defined above are methoxycarbonylamino and *N*-(*t*-butoxycarbonyl)-*N*-phenylamino. Examples of "-NR'-C(O)NR'R"" wherein R' and R" are as defined above include ureido, *N,N'*-dimethylureido, *N*-methyl-*N'*-propylureido, *N',N'*-diethylureido, *N'*-methyl-*N'*-propylureido, *N*-(methyl)-*N'*-ethyl-*N'*-isopropylureido and *N*-ethyl-*N',N'*-diethylureido. Examples of "-NR'-SO_2-(C_1-C_6)alkyl" wherein R' is as defined above include mesylamino, *N*-ethylsulphonyl-*N*-phenylamino and isopropylsulphonylamino. Examples of "-SO_2-NR'R"" wherein R' and R" are as defined above include sulphamoyl, *N*-(methyl)sulphamoyl, *N*-(isopropyl)sulphamoyl, *N,N*-(dimethyl)sulphamoyl and *N*-(methyl)-*N*-(phenyl)sulphamoyl. Examples of "-SO_p-(C_1-C_6)alkyl" wherein p is as defined above include mesyl, ethylsulphinyl and isopropylsulphonyl. Examples of "-SO_pNR'R"" wherein p, R' and R" are as defined above include amino(oxido)sulfanyl, sulphamoyl, *N*-(methyl)sulphamoyl, *N*-(isopropyl)sulphamoyl, *N*-(isopropyl)amino(oxido)sulfanyl, *N,N*-(dimethyl)sulphamoyl and *N*-(methyl)-*N*-(phenyl)sulphamoyl. Examples of "-S(O)$_2$(C_1-C_6)alkyl" include mesyl, ethylsulphonyl and isopropylsulphonyl. Examples of "-S-(C_1-C_6)alkyl" include methylthio, ethylthio and isopropylthio. Examples of "(C_1-C_6)alkylS(O)$_a$- wherein a is 0 to 2" include methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples f "halo(C_1-C_6)alkyl" include trifluoromethyl, 1-chloropropyl and 3-bromo-3-methylbutyl. Examples of "-O-(C_3-C_6)cycloalkyl" include cyclopropyloxy and cyclohexyloxy. Examples of -OC(O)-NR'R" include carbamoyloxy, methylcarbamoyloxy, ethylcarbamoyloxy, dimethylcarbamoyloxy and *N*-phenyl-*N*-ethylcarbamoyloxy.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention is, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for

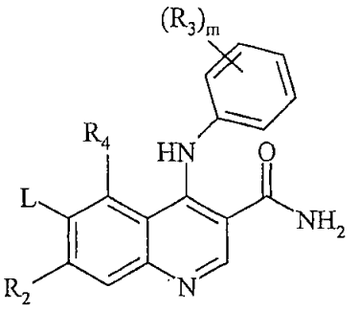
example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition a suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

Some compounds of the formula IA or IB may have chiral centres and/or geometric isomeric centres (E- and Z- isomers), and it is to be understood that the invention encompasses all such optical, diastereoisomers and geometric isomers that possess CSF-1R kinase inhibitory activity. The invention further relates to any and all tautomeric forms of the compounds of the formula IA or IB that possess CSF-1R kinase inhibitory activity.

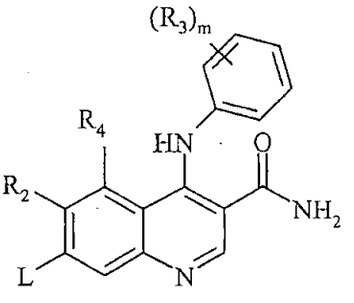
It is also to be understood that certain compounds of the formula IA or IB can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms that possess CSF-1R kinase inhibitory activity.

Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in formula IA or IB) comprises of:

Process a) reacting a compound of formula IIA or IIB:

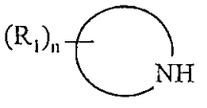


IIA



IIB

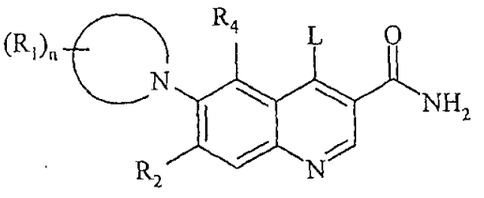
wherein L is a displaceable atom or group; with a compound of formula III:



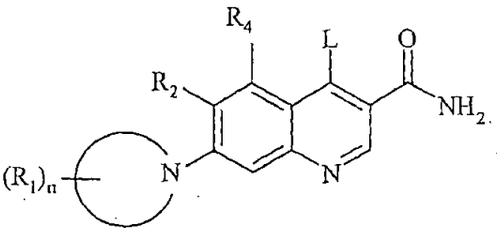
III

or

Process b) reacting a compound of formula IVA or IVB:

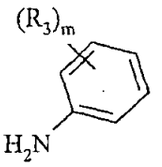


IVA



IVB

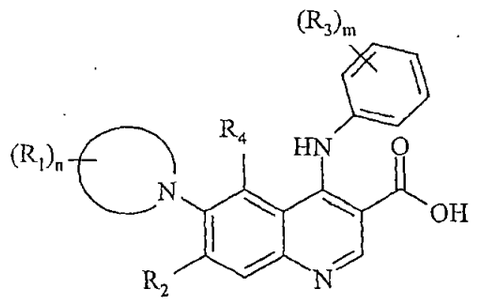
wherein L is a displaceable atom or group; with a compound of formula V:



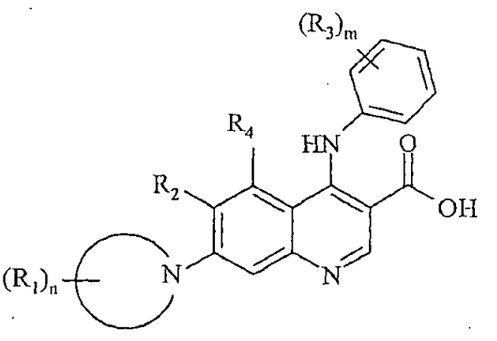
V

or

Process c) reacting a compound of formula VIA or VIB:



VIA

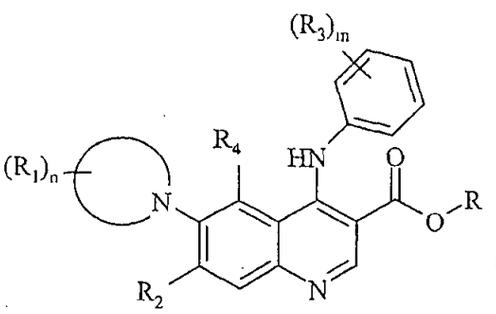


VIB

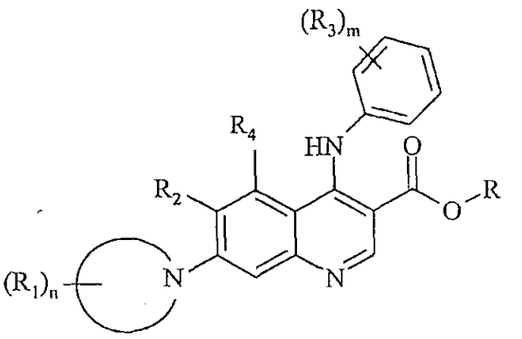
or an activated derivative thereof; with ammonia;

or

Process d) reacting a compound of formula VIIA or VIIB:



VIIA

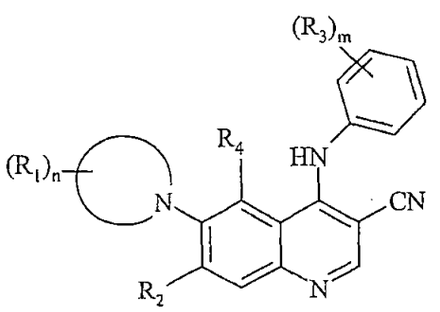


VIIB

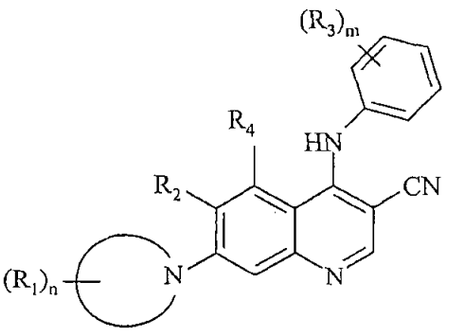
wherein R is (C_1-C_6)alkyl, in particular methyl and ethyl; with formamide and a base;

or

Process e) hydrolysis of a compound of formula VIIIA or VIIIB:



VIIIA



VIIIB

and thereafter if necessary:

i) converting a compound of the formula IA or IB into another compound of the formula IA or IB;

ii) removing any protecting groups;

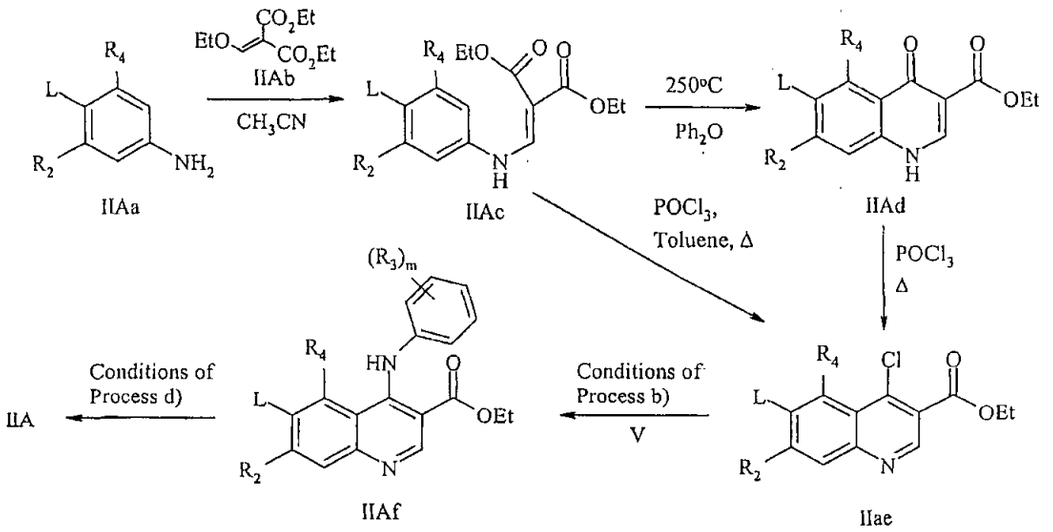
iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

L is a displaceable group, suitable values for L include chloro, bromo, tosyl and trifluoromethylsulphonyloxy.

Specific reaction conditions for the above reactions are as follows.

Process a) Compounds of formula IIA or IIB can be reacted with compounds of formula III by coupling chemistry utilizing an appropriate catalyst and ligand such as $Pd_2(dba)_3$ and BINAP respectively and a suitable base such as sodium *tert*-butoxide or caesium carbonate. The reaction usually requires thermal conditions often in the range of 80 °C to 100 °C.

Compounds of formula IIA may be prepared according to the conditions of *Scheme I*:



Scheme 1

Compounds of formula IIB may be prepared by a modification of *Scheme 1*.

Compounds of formula IIAa, IIAb and III are commercially available compounds or they are literature compounds or they are readily prepared by processes known to the person skilled in the art.

Process b) Compounds of formula IVA or IVB can be reacted with compounds of formula V in a solvent such as ethanol or dimethylformamide, usually under thermal conditions often in the range of 70 °C to 100 °C, and in some cases catalysed by the addition of acetic acid.

Alternatively, compounds of formula IVA or IVB can be reacted with compounds of formula V using coupling chemistry utilizing an appropriate catalyst and ligand such as $Pd_2(dba)_3$ and BINAP respectively and a suitable base such as sodium *tert*-butoxide or caesium carbonate. The reaction usually requires thermal conditions often in the range of 80 °C to 100 °C.

Compounds of formula IVA and IVB may be prepared by a modification of *Scheme 1*.

Compounds of formula V are commercially available compounds or they are literature compounds or they are readily prepared by processes known to the person skilled in the art.

Process c) Acids of formula VIA or VIB and ammonia may be coupled together in the presence of a suitable coupling reagent. Standard peptide coupling reagents known in the art can be employed as suitable coupling reagents, for example carbonyldiimidazole and dicyclohexyl-carbodiimide, optionally in the presence of a catalyst such as dimethylaminopyridine or 4-pyrrolidinopyridine, optionally in the presence of a base for example triethylamine, pyridine, or 2,6-di-*alkyl*-pyridines such as 2,6-lutidine or 2,6-di-*tert*-

butylpyridine. Suitable solvents include dimethylacetamide, dichloromethane, benzene, tetrahydrofuran and dimethylformamide. The coupling reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40 °C.

Suitable activated acid derivatives include acid halides, for example acid chlorides, and active esters, for example pentafluorophenyl esters. The reaction of these types of compounds with amines is well known in the art, for example they may be reacted in the presence of a base, such as those described above, and in a suitable solvent, such as those described above. The reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40 °C.

Compounds of formula VIA or VIB may be prepared by a modification of *Scheme 1*, for example by adding a hydrolysis step and the procedure outlined in *Process a)*.

Process d) Esters of formula VIIA or VIIB may be reacted together with formamide and a base. Preferably this reaction occurs sequentially, addition of the formamide first, followed by the base. Suitable bases are alkoxide bases, for example methoxide and ethoxide bases, eg sodium methoxide. The reaction is typically performed at a temperature of 100 °C in a suitable solvent such as DMF.Compounds of formula VIIA or VIIB may be prepared by a modification of *Scheme 1*.

Process e) Compounds of formula VIIIA or VIIIB can be hydrolysed under standard acidic or basic conditions.

Compounds of formula VIIIA or VIIIB may be prepared by a modification of *Scheme 1*.

It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of a nitro group using concentrated nitric acid, the introduction of an acyl group using, for example, an acyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; the introduction of an alkyl group using an alkyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts

conditions; and the introduction of a halo group. Particular examples of modifications include the reduction of a nitro group to an amino group by for example, catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or alkylsulphonyl.

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in the compounds. The instances where protection is necessary or desirable and suitable methods for protection are known to those skilled in the art. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for illustration see T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Thus, if reactants include groups such as amino, carboxy or hydroxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

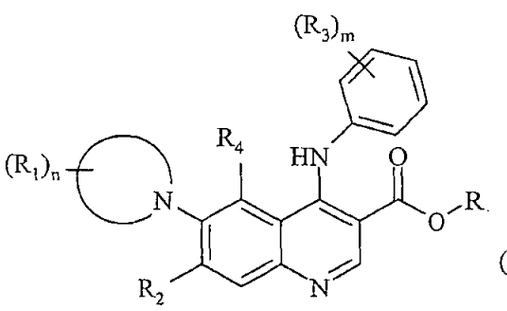
A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide.

Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

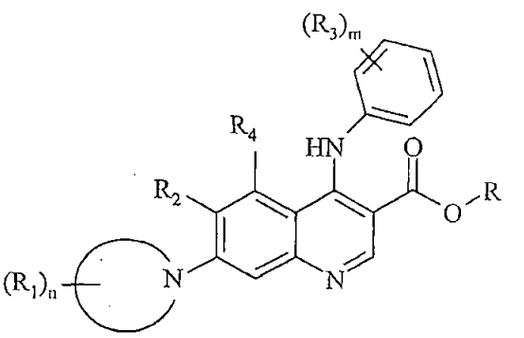
A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art.

Certain intermediates described herein are novel and are thus provided as a further feature of the invention. For example compounds of formula VIIA and VIIB are provided as a further feature of the invention:



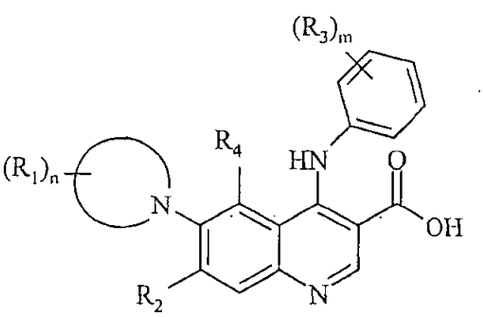
VIIA



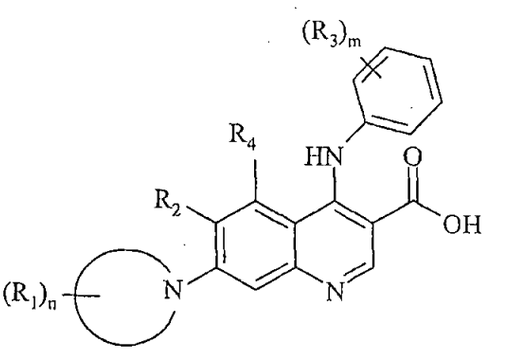
VIIB

wherein variable groups are as defined herein above.

Likewise compounds of formula VIA and VIB are provided as a further feature of the invention:



VIA



VIB

wherein variable groups are as defined herein above.

Likewise, novel compounds of formula IIA, IIB, IVA, IVB, VIIIA and VIIIB are considered further features of the invention.

As stated hereinbefore the compounds defined in the present invention possess anti-cancer activity which is believed to arise from the CSF-1R kinase inhibitory activity of the compounds. These properties may be assessed, for example, using the procedure set out below.

Biological Activity

CSF-1R *in vitro* AlphaScreen assay

Activity of purified CSF-1R was determined *in vitro* using an Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (ALPHA)(Perkin Elmer), which measures phosphorylation of the CSF-1R substrate, biotinylated poly-glutamine-tyrosine peptide (pEY-HTRF CisBio 61GT0BLD), as described below. The His-tagged kinase domain of CSF-1R (i.e., amino acids 568-912, GeneBank ID NM_005211; (see page 25 lines 13-19 of WO 2006/067445 for the sequence listing)) was purified from baculovirus infected SF+Express insect cells (1.4 x 106 cells/ml), French pressed and chromatographed through subsequent Qiagen Ni-NTA, Superflow Mono Q HR 10/10, and Superdex 200 SEC columns. Typical yield was 245µg/l of cell pellet at >95% purity.

The phosphorylation of the CSF-1R substrate in the presence and absence of the compound of interest was determined. Briefly, 0.57 nM of purified CSF-1R, 5nM pEY substrate, and compound were preincubated in 1x buffer for 30 minutes at 25 °C. Reactions were initiated with addition of 90µM adenosine triphosphate (ATP) in 1x buffer and incubated at 25 °C for 60 minutes and reactions stopped by addition of 5µl of detection mix consisting of 136mM NaCl, 102mM ethylenediamine tetraacetic acid, 1.65mg/ml BSA, 40ug/ml Streptavidin donor beads (Perkin Elmer 6760002), 40ug/ml pTyr100 acceptor beads (Perkin Elmer 6760620). Plates were incubated at 25°C for 18 hours in the dark. Phosphorylated substrate was detected by an EnVision plate reader (Perkin Elmer) 680nm excitation, 520-620nm emission. Data was graphed and IC_{50}s calculated using Excel Fit (Microsoft).

When tested in the above *in vitro* assay, the compounds of the present invention exhibited activity less than 30 µM. For example the following results were obtained:

Example No	IC_{50} (nM)
3	26

Example No	IC_{50} (nM)
9	23
18	154

Pharmaceutical Formulations

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

The composition may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet or capsule, for parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion) as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository.

In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using conventional excipients.

The compound of formula IA or IB will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 1-1000 mg/kg, and this normally provides a therapeutically-effective dose. Preferably a daily dose in the range of 10-100 mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

Uses

According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

We have found that the compounds defined in the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are effective anti-cancer agents which property is believed to arise from their CSF-1R kinase inhibitory properties. Accordingly the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of diseases or medical conditions mediated alone or in part by CSF-1R kinase, i.e. the compounds may be used to produce a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment.

Thus the compounds of the present invention provide a method for treating cancer characterised by inhibition of CSF-1R kinase, i.e. the compounds may be used to produce an anti-cancer effect mediated alone or in part by the inhibition of CSF-1R kinase.

Such a compound of the invention is expected to possess a wide range of anti-cancer properties as aberrant expression of CSF1R and/or CSF1 has been observed in multiple human cancers and derived cell lines, including but not limited to, breast, ovarian, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors as well as haematological malignancies including, but not limited to, myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. Activating mutations have also been reported in haematopoietic and lymphoid tissue and lung cancer. Further, tumor associated macrophages have been associated with poor prognosis in multiple tumor types including, but not limited to, breast, endometrial, kidney, lung, bladder and cervical cancers, glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma. It is expected that a compound of the invention will possess anticancer activity against these cancers through direct effect on the tumor and/or indirectly through effect on tumor associated macrophages. Alternatively particular cancers include melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries.

In a further aspect of the invention, compounds of formula IA or IB may be also be of value in the treatment of certain additional indications. These indications include, but are not limited to tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease and Langerhans cell histiocytosis. A further aspect of the present invention therefore includes the treatment of one of more of these diseases, particularly arthritis including rheumatoid arthritis and osteoarthritis. These indications also include, but are not limited to chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis.

Thus according to this aspect of the invention there is provided a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use as a medicament.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

According to this aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in the manufacture of a medicament for use in the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries.

According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in the manufacture of a medicament for use in the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma.

According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in the manufacture of a medicament for use in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft,

atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined above.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-cancer effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined above.

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined herein before.

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined herein before.

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and

glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined herein before.

In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries in a warm-blooded animal such as man.

In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma in a warm-blooded animal such as man.

In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis in a warm-blooded animal such as man.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

According to this aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries.

According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma.

According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis.

The CSF-1R kinase inhibitory treatment defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the compound of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents :-

(i) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan and nitrosoureas); antimetabolites (for example antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside and hydroxyurea; antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxyfene), oestrogen receptor down regulators (for example fulvestrant), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5α-reductase such as finasteride;

(iii) Agents which inhibit cancer cell invasion (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);

(iv) inhibitors of growth factor function, for example such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies (for example the anti-erbb2 antibody trastuzumab [Herceptin™] and the anti-erbb1 antibody cetuximab [C225]), farnesyl transferase inhibitors, MEK inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, AZD1839), *N*-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-*N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033)), for example inhibitors of the platelet-derived growth factor family and for example inhibitors of the hepatocyte growth factor family;

(v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, (for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab [Avastin™], compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354) and compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin $\alpha v\beta 3$ function and angiostatin);

(vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 and WO02/08213;

(vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;

(viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy;

(ix) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies;

(x) Cell cycle inhibitors including for example CDK inhibitors (eg flavopiridol) and other inhibitors of cell cycle checkpoints (eg checkpoint kinase); inhibitors of aurora kinase and other kinases involved in mitosis and cytokinesis regulation (eg mitotic kinesins); and histone deacetylase inhibitors; and

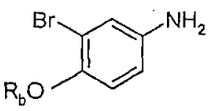
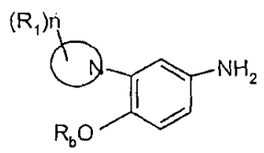
(xi) endothelin antagonists, including endothelin A antagonists, endothelin B antagonists and endothelin A and B antagonists; for example ZD4054 and ZD1611 (WO 96 40681), atrasentan and YM598.

Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment. Such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described hereinbefore and the other pharmaceutically-active agent within its approved dosage range.

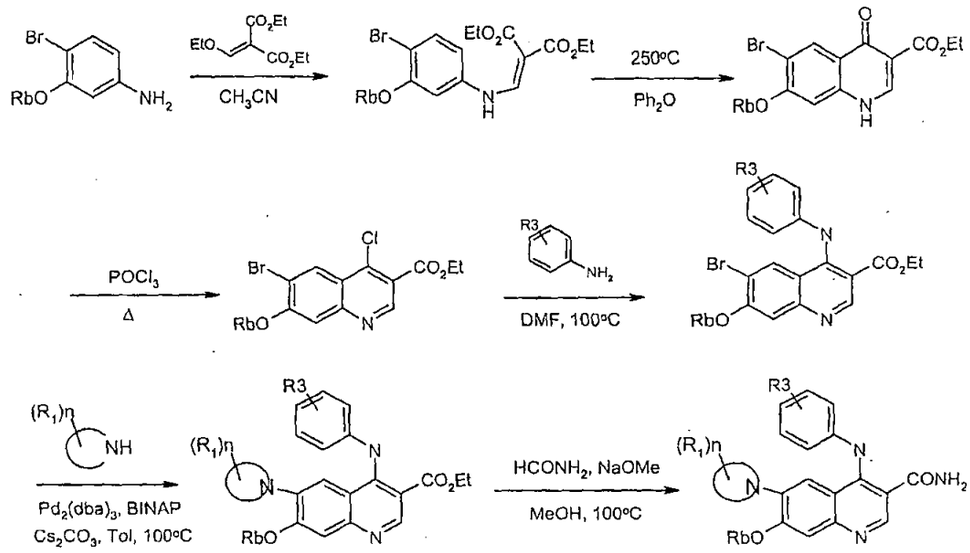
In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of formula IA or IB and their pharmaceutically acceptable salts are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of in vitro and *in vivo* test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of CSF-1R kinase in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

In the above other pharmaceutical composition, process, method, use and medicament manufacture features, the alternative and preferred embodiments of the compounds of the invention described herein also apply.

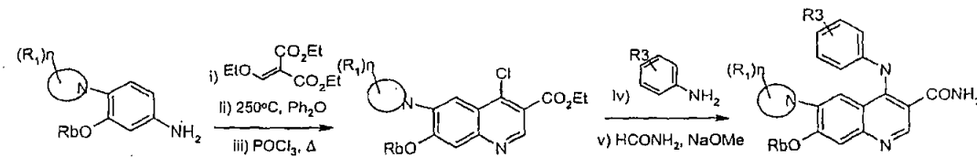
Processes for Making

Compounds of formula 1A can be prepared as provided in Schemes 1 and 2. The routes depicted in the schemes can be readily adapted for preparation of compounds of formula IB, by choice of starting material; that, is by using  as a starting material in Scheme 1 or  as a starting material in Scheme 2, compounds of formula IB may be obtained.

Scheme 1



Scheme 2



Examples

The invention will now be illustrated by the following non limiting examples in which, unless stated otherwise:

(i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations were carried out at room or ambient temperature unless otherwise stated, that is, at a temperature in the range of 18-25°C;

(ii) organic solutions were dried over anhydrous sodium sulphate or magnesium sulphate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pascals; 4.5-30 mmHg) with a bath temperature of up to 60 °C;

(iii) in general, the course of reactions was followed by TLC and reaction times are given for illustration only;

(iv) final products had satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or mass spectral data;

(v) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;

(vii) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 400 MHz using perdeuterio dimethyl sulphoxide (DMSO-d_6) as solvent unless otherwise indicated;

(vii) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;

(viii) solvent ratios are given in volume:volume (v/v) terms; and

(ix) mass spectra were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionization (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionization was effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported; and unless otherwise stated, the mass ion quoted is $(MH)^+$;

(x) where a synthesis is described as being analogous to that described in a previous example the amounts used are the millimolar ratio equivalents to those used in the previous example;

(xi) the following abbreviations have been used:

DMF	*N,N*-dimethylformamide;
EtOAc	ethyl acetate;
MeOH	methanol;
DIEA	*N,N*-diisopropylethylamine;
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate;
MP-carbonate	macroporous triethylammonium methylpolystyrene carbonate;
THF	tetrahydrofuran;
DMSO	dimethylsulphoxide;

(xii) "ISCO" refers to normal phase flash column chromatography using 12 g and 40 g pre-packed silica gel cartridges used according to the manufacturers instruction obtained from ISCO, Inc, 4700 superior street Lincoln, NE, USA.; and

(xiii) "Gilson HPLC" refers to a YMC-AQC18 reverse phase HPLC Column with dimension 20 mm/100 and 50 mm/250 in water/MeCN with 0.1% TFA as mobile phase.

Example 1

4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide

To a solution of ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate (Intermediate 1; 117 mg, 0.24 mmol) and formamide (47 μL, 1.2 mmol) in anhydrous DMF under N_2 at 100°C was added dropwise over 10 minutes a solution of NaOMe in MeOH (0.5 M, 1.44 mL, 0.72 mmol). After 2 hours at 100°C, the reaction mixture was cooled and poured into water. The aqueous layer was extracted with EtOAc, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to give 38 mg of a solid. ^1H NMR (CD_3OD): 8.92 (s, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.39 (m, 3 H), 7.01 (s, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.50 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.73 (m, 2 H); *m/z*: 460.

Examples 2-173

The following Examples were prepared by a similar method to Example 1 using the appropriate starting materials wherein purification of intermediates and final compounds was in some cases performed using an ISCO column chromatography or a Gilson HPLC system.

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
2	4-[(2,4-Dichlorophenyl) amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.82 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.97 (m, 4 H), 2.86 (m, 4 H), 2.52 (s, 3 H)	460	Intermediate 2
3	4-[(3,4-Dichlorophenyl) amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.79 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.27 (d, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.61 (m, 4 H), 3.27 (m, 2 H), 2.98 (m, 5 H)	460	Intermediate 3
4	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.81 (s, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 3.55 (m, 4 H), 3.29 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.90 (m, 2 H)	428	Intermediate 4

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
5	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-methoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.89 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.70 (m, 4 H), 2.73 (m, 4 H)	447	Intermediate 5
6	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-methoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.80 (s, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.74 (m, 4 H), 2.85 (m, 4 H)	415	Intermediate 6
7	4-[(3,4-Dichlorophenyl) amino]-7-methoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.78 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.76 (m, 4 H), 2.90 (m, 4 H)	447	Intermediate 7
8	4-[(3,4-Dichlorophenyl) amino]-7-methoxy-6-piperidin-1-ylquinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.79 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 2.81 (m, 4 H), 1.63 (m, 4 H), 1.55 (m, 2 H)	445	Intermediate 8
9	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.91 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.41 (m, 3 H), 6.95 (s, 1 H), 4.08 (m, 2 H), 3.67 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.33 (m, 4 H), 3.02 (s, 3 H)	460	Intermediate 9
10	4-[(3,4-Dichlorophenyl) amino]-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.74 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 4.03 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.64 (m, 2 H), 3.30 (m, 4 H), 2.99 (s, 3 H)	460	Intermediate 10

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
11	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.80 (s, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 4.32 (q, 2 H), 3.54 (m, 4 H), 3.29 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.85 (m, 2 H), 1.56 (t, 3 H)	441	Intermediate 11
12	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.87 (s, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 6.93 (s, 1 H), 4.27 (q, 2 H), 3.43 (m, 4 H), 3.20 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 2.71 (m, 2 H), 1.49 (t, 3 H)	474	Intermediate 12
13	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.78 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.24 (m, 3 H), 7.14 (m, 1 H), 4.30 (t, 2 H), 3.75 (m, 4 H), 2.86 (m, 4 H), 1.52 (t, 3 H)	429	Intermediate 13
14	4-[(3,4-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.68 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 3.65 (m, 4 H), 2.83 (m, 4 H), 1.44 (t, 3 H)	461	Intermediate 14
15	tert-Butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinolin-6-yl}piperazine-1-carboxylate	10.79 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.33 (m, 4 H), 2.68 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H)	545	Intermediate 15
16	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-fluoro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.63 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.11 (m, 3 H), 2.82 (m, 4 H), 2.48 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H)	416	Intermediate 16

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
17	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-fluoro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.84 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 2.82 (m, 4 H), 2.48 (m, 4 H), 2.25 (s, 3 H)	448	Intermediate 17
18	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-fluoro-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.84 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 3.78 (m, 4 H), 2.95 (m, 4 H)	403	Intermediate 18
19	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-5-fluoro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.90 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.64 (t, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 2.94 (m, 4 H), 2.38 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H)	448	Intermediate 19
20	7-Ethoxy-4-[(4-ethylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.78 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.12 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 4.14 (q, 2 H), 2.63 (s, 4 H), 2.55 (q, 2 H), 2.30 (s, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H), 1.13 (t, 3 H)	434	Intermediate 20
21	4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.35 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.22 - 7.34 (m, 2 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.85 - 6.96 (m, 2 H), 4.18 (q, 2 H), 2.81 (s, 4 H), 2.37 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	458	Intermediate 21

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
22	4-[(3,4-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	8.78 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 4.19 (q, 2 H), 2.88 (s, 4 H), 2.43 (s, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 1.41 (t, 3 H)	474	Intermediate 22
23	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.80 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 4.19 (q, 2 H), 2.75 (s, 4 H), 2.38 (s, 4 H), 2.35 (q, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 0.97 (t, 3 H)	488	Intermediate 23
24	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.42 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 6.88 (m, 2 H), 6.73 (m, 1 H), 6.05 (br s, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 3.72 (m, 4 H), 2.80 (m, 4 H), 1.50 (t, 3 H)	445	Intermediate 24
25	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.42 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.02 (br s, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 3.70 (m, 4 H), 2.74 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H)	426	Intermediate 25
26	4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.51 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 6.92 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.08 (br s, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 3.673 (m, 4 H), 2.79 (m, 4 H), 1.49 (t, 3 H)	447	Intermediate 26

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
27	7-Ethoxy-4-[(4-ethylphenyl)amino]-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.60 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.11 (d, 2 H), 6.97 (d, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 5.92 (br s, 2 H), 4.18 (q, 2 H), 3.66 (m, 4 H), 2.67 (m, 4 H), 2.59 (q, 2 H), 1.47 (t, 3 H), 1.18 (t, 3 H)	421	Intermediate 27
28	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.36 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 6.04 (br s, 2 H), 4.23 (q, 2 H), 3.72 (m, 4 H), 2.82 (m, 4 H), 1.50 (t, 3 H)	462	Intermediate 28
29	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	11.10 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.50 (m, 3 H), 7.36 (s, 1 H), 4.40 (q, 2 H), 3.60 (m, 4 H), 3.30 (m, 1 H), 3.20 (m, 4 H), 1.60 (t, 3 H), 1.50 (d, 6 H)	501	Intermediate 29
30	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.69 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 7.12 (m, 1 H), 6.54 (m, 2 H), 4.17 (q, 2 H), 3.14 (m, 2 H), 2.99 (m, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 2.42 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.69 (m, 2 H), 1.41 (t, 3 H)	487	Intermediate 30
31	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	11.99 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 4.12 (m, 3 H), 3.10 (m, 2 H), 2.90 (m, 2 H), 1.79 (m, 1 H), 1.69 (m, 1 H), 1.39 (t, 3 H)	460	Intermediate 31

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
32	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-6-{4-[2-(dimethylamino)ethyl] piperazin-1-yl}-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide	10.80 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.80-3.00 (m, 12 H), 2.85 (s, 6 H), 1.48 (t, 3 H)	530	Intermediate 32
33	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-[4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl]quinoline-3-carboxamide	11.10 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.49-3.10 (m, 10 H), 2.95 (t, 2 H), 1.45 (t, 3 H)	517	Intermediate 33
34	4-[(3,4-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.42 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.05 (br s, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 2.86 (m, 4 H), 2.48 (m, 4 H), 2.39 (q, 2 H), 1.51 (t, 3 H), 1.05 (t, 3 H)	488	Intermediate 34
35	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.72 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 4.16 (q, 2 H), 2.72 (m, 4 H), 2.38 (m, 4 H), 2.32 (q, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 0.97 (t, 3 H)	456	Intermediate 35
36	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.69 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.18 - 7.29 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 6.76 - 6.84 (m, 2 H), 4.18 (q, 2 H), 2.77 (s, 4 H), 2.35 (m, 6 H), 1.40 (t, 3 H), 0.97 (t, 3 H)	472	Intermediate 36

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
37	7-Ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxamide	10.78 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 6.87 (m, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 4.17 (q, 2 H), 2.71 (m, 4 H), 2.34 (m, 6 H), 2.13 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 0.97 (t, 3 H)	452	Intermediate 37
38	4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.47 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.08 (br s, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 2.82 (m, 4 H), 2.47 (m, 4 H), 2.38 (q, 2 H), 1.50 (t, 3 H), 1.05 (t, 3 H)	472	Intermediate 38
39	7-Ethoxy-4-[(4-ethylphenyl)amino]-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.56 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 6.97 (d, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.01 (br s, 2 H), 4.17 (q, 2 H), 2.70 (m, 4 H), 2.60 (q, 2 H), 2.39 (m, 4 H), 2.36 (q, 2 H), 1.47 (t, 3 H), 1.19 (t, 3 H), 1.04 (t, 3 H)	448	Intermediate 39
40	6-[4-(2-Cyanoethyl) piperazin-1-yl]-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide	10.80 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.80-2.45 (m, 12 H), 1.40 (t, 3 H)	512	Intermediate 40
41	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-hydroxypiperidin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	12.40 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 3.00 (m, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H), 1.32 (m, 5 H)	474	Intermediate 41

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
42	7-Ethoxy-4-[(4-ethylphenyl)amino]-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.71 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.11 (d, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 4.13 (q, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.86 (m, 2 H), 2.555 (m, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.65 (m, 2 H), 1.39 (t, 3 H), 1.13 (t, 3 H)	448	Intermediate 42
43	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.60 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 6.97 (m, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.87 (d, 1 H), 4.29 (m, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.45 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 3.00 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.46 (t, 3 H)	428	Intermediate 43
44	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-hydroxypiperidin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.78 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 4.67 (d, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 3.10 (m, 2 H), 2.46 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.45 (m, 5 H)	442	Intermediate 44
45	4-[(3,4-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.79 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 2.96 (m, 4 H), 2.65 (m, 5 H), 1.51 (t, 3 H), 1.10 (d, 6 H)	502	Intermediate 45

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
46	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.76 (s, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 3.58 (m, 5 H), 3.26 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 1.55 (t, 3 H), 1.42 (d, 6 H)	470	Intermediate 46
47	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.81 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 2.91 (m, 4 H), 2.69 (m, 5 H), 1.51 (t, 3 H), 1.11 (d, 6 H)	486	Intermediate 47
48	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.78 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 4.23 (q, 2 H), 2.83 (m, 4 H), 2.68 (m, 1 H), 2.65 (m, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 1.50 (t, 3 H), 1.11 (d, 6 H)	466	Intermediate 48
49	4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.77 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.16 (dd, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 2.96 (m, 4 H), 2.77 (m, 1 H), 2.74 (m, 4 H), 1.51 (t, 3 H), 1.13 (d, 6 H)	486	Intermediate 49
50	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.70 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.20 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.55 (m, 7 H), 1.80 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H)	455	Intermediate 50

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
51	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.78 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.75 (m, 4 H), 2.60 (m, 1 H), 2.46 (m, 4 H), 0.95 (d, 6 H)	488	Intermediate 51
52	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.72 (s, 1 H), 9.86 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 2.70-2.45 (m, 9 H), 0.95 (d, 6 H)	455	Intermediate 52
53	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-methoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	8.90 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.20 (m, 2 H), 3.10 (m, 2 H), 2.50 (m, 4 H), 2.25 (s, 3 H), 1.75 (m, 2 H)	474	Intermediate 53
54	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-methoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.65 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 6.75 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.10 (m, 4 H), 3.00 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.69 (m, 2 H)	441	Intermediate 54
55	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.70 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.75 (m, 4 H), 2.55 (m, 6 H), 0.95 (t, 3 H)	474	Intermediate 55

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
56	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.80 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.75 (m 4 H), 2.38 (m, 4 H), 2.31 (q, 2 H), 1.00 (t, 3 H)	441	Intermediate 56
57	4-[(3,4-Dichlorophenyl) amino]-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	$CDCl_3$ 10.45 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.03 (d, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.89 (s, 4 H), 2.54 (s, 4 H), 2.44 (q, 2 H), 1.09 (t, 3 H)	474	Intermediate 57
58	4-[(3,4-Dichlorophenyl) amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.11 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.84 (s, 4 H), 2.63 (s, 1 H), 2.48 (s, 4 H), 0.96 (d, 6 H)	488	Intermediate 58
59	4-[(3,4-Dichlorophenyl) amino]-7-methoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	$CDCl_3$ 10.40 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.25 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.64 (m, 4 H), 2.40 (br s, 3 H), 1.87 (m, 2 H)	474	Intermediate 59
60	4-[(3,4-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.72 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 4.23 (q, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.76 (m, 2 H), 2.65 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.53 (t, 3 H)	488	Intermediate 60

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
61	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.73 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 6.75 (d, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 2.64 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.89 (m, 2 H), 1.52 (t, 3 H)	452	Intermediate 61
62	4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.71 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 4.23 (q, 2 H), 3.24 (m, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.68 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.94 (m, 2 H), 1.52 (t, 3 H)	472	Intermediate 62
63	4-[(2-Fluorophenyl) amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.85 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.68 - 7.06 (m, 6 H), 3.84 (s, 3 H), 2.65 (s, 4 H), 2.24 (s, 4 H), 2.08 (s, 3 H)	410	Intermediate 63
64	tert-Butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl) amino]-7-ethoxy quinolin-6-yl}piperazine-1-carboxylate	CD_2Cl_2 10.42 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.72 (m, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.44 (m, 4 H), 2.76 (m, 4 H), 1.50 (t, 3 H), 1.44 (s, 9 H)	544	Intermediate 64
65	tert-Butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino] quinolin-6-yl}piperazine-1-carboxylate	CD_2Cl_2 10.50 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 3.42 (m, 4 H), 2.70 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H), 1.44 (s, 9 H)	523	Intermediate 65

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
66	tert-Butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl) amino]-7-ethoxy quinolin-6-yl}piperazine-1-carboxylate	CD_2Cl_2 10.51 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 6.85 (m, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 3.46 (m, 4 H), 2.76 (m, 4 H), 1.50 (t, 3 H), 1.44 (s, 9 H)	544	Intermediate 66
67	7-Methoxy-4-[(3-methoxy-2-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.96 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.80-6.85 (m, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 6.28 (d, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 2.54 (s, 4 H), 2.22 (s, 4 H), 2.12 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H)	436	Intermediate 67
68	4-[(4-Chloro-2-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.73 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.40-7.41 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.10-7.13 (m, 1 H), 6.67 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 2.68 (s, 4 H), 2.34 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H)	440	Intermediate 68
69	4-[(3-Chloro-2-methylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.85 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.09 (t, 1 H), 6.65 (m, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 2.65 (m, 4 H), 2.50 (s, 3 H), 2.30 (m, 4 H), 1.40 (t, 3 H)	453	Intermediate 69
70	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.70 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 2.75 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H), 2.30 (m, 4 H), 1.40 (t, 3 H)	457	Intermediate 70

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
71	7-Ethoxy-4-[(3-ethylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.70 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 6.90-6.70 (m, 4 H), 4.20 (q, 2 H), 2.70 (m, 4 H), 2.50 (m, 5 H), 2.30 (m, 4 H), 1.40 (t, 3 H), 1.10 (t, 3 H)	433	Intermediate 71
72	4-[(3-Chlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	THF-d8 10.38 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.09-7.15 (m, 3 H), 6.74-6.81 (m, 4 H), 4.07 (q, 2 H), 2.70 (s, 4 H), 2.26 (s, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 1.86 (t, 3 H)	440	Intermediate 72
73	4-[(2-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.85 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 2.80 (m, 4 H), 2.40 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H)	457	Intermediate 73
74	4-[(4-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.64 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.80 (m, 4 H), 2.35 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	457	Intermediate 74
75	7-Ethoxy-4-[(3-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.70 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 6.80 (m, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 2.75 (m, 4 H), 2.37 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H)	419	Intermediate 75

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
76	4-[(2-Chloro-3-methylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.80 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 6.53 (m, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 2.69 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 2.30 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H)	453	Intermediate 76
77	7-Ethoxy-4-[(3-fluoro-2-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.75 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.70 (m, 4 H), 2.35 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H)	437	Intermediate 77
78	4-[(3,4-Difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	THF-d8 10.99 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 6.73 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.84 (s, 4 H), 2.41 (s, 4 H), 2.23 (s, 3 H)	428	Intermediate 78
79	7-Methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-{[2-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}quinoline-3-carboxamide	THF-d8 10.96 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.02 (t, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.63 (s, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 2.21 (s, 4 H), 2.06 (s, 3 H)	474	Intermediate 79
80	4-[(4-Chlorophenyl) amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	THF-d8 10.86 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 6.78 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 2.68 (s, 4 H), 2.25 (s, 4 H), 2.09 (s, 3 H)	426	Intermediate 80

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
81	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methyl piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	THF-d8 10.85 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.64-6.89 (m, 5 H), 3.82 (s, 3 H), 2.63 (s, 4 H), 2.24 (s, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H)	424	Intermediate 81
82	7-Methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-{[3-(trifluoromethyl) phenyl]amino}quinoline-3-carboxamide	THF-d8 10.96 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.23 (m, 3 H), 6.89 (m, 4 H), 4.09 (s, 3 H), 2.81 (s, 4 H), 2.37 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H)	460	Intermediate 82
83	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.47 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 6.02 (br s, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 2.81 (m, 4 H), 2.48 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H)	438	Intermediate 83
84	4-[(3-Chloro-2-methylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethyl piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.80 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.65 (s, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 2.66 (m, 4 H), 2.50 (s, 3 H), 2.35 (m, 6 H), 1.40 (t, 3 H), 0.98 (t, 3 H)	467	Intermediate 84
85	4-[(3-Chloro-2-methylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.46 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.05 (br s, 2 H), 4.17 (q, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.52 (m, 4 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.68 (m, 2 H), 1.49 (t, 3 H)	467	Intermediate 85

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
86	7-Ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-4-[(3-fluoro-2-methylphenyl)amino] quinoline-3-carboxamide	10.80 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.54 (m, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 2.66 (m, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 2.40 (m, 6 H), 1.45 (t, 3 H), 1.05 (t, 3 H)	451	Intermediate 86
87	7-Ethoxy-4-[(3-fluoro-2-methylphenyl)amino]-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.30 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 6.65 (m, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.42 (d, 1 H), 4.05 (q, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.40 (m, 2 H), 2.20 (s, 6 H), 1.69 (m, 2 H), 1.36 (t, 3 H)	451	Intermediate 87
88	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.79 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 4.17 (q, 2 H), 2.68 (s, 4 H), 2.32 (s, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H)	439	Intermediate 88
89	7-Ethoxy-4-[(3-methoxy-2-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.89 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 4.14 (q, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.59 (s, 4 H), 2.27 (s, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H)	450	Intermediate 89
90	4-[(2,5-Difluorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.82 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 6.58 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 2.93 (m, 4 H), 2.55 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 1.52 (t, 3 H)	442	Intermediate 90

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
95	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-6-ethoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.55 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.98 (d, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 3.65 (q, 2 H), 3.15 (s, 4 H), 2.48 (s, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 1.21 (t, 3 H)	442	Intermediate 95
96	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-6-ethoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.65 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 3.66 (q, 2 H), 3.17 (s, 4 H), 2.49 (s, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 1.21 (t, 3 H)	474	Intermediate 96
97	4-[(2,3-Difluorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.65 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 6.65 (m, 1 H), 4.16 (q, 2 H), 2.75 (m, 4 H), 2.35 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	441	Intermediate 97
98	4-[(2,3-Dimethylphenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.98 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 6.65 (m, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 2.60 (m, 4 H), 2.30 (m, 7 H), 2.20 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	433	Intermediate 98
99	4-[(4-Chloro-3-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.15 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.98-6.90 (m, 2 H), 6.70 (d, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.90 (m, 4 H), 2.40 (m, 4 H), 1.40 (t, 3 H)	458	Intermediate 99

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
100	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-6-ethoxy-7-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.65 (s, 1 H), 8.92 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.23 (d, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 3.66 (q, 2 H), 3.18 (s, 4 H), 2.51 (s, 4 H), 2.37 (q, 2 H), 1.21 (t, 3 H), 1.03 (t, 3 H)	488	Intermediate 100
101	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-6-ethoxy-7-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.57 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.99 (m, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 3.66 (q, 2 H), 3.17 (s, 4 H), 2.51 (s, 4 H), 2.39 (q, 2 H), 1.21 (t, 3 H), 1.04 (t, 3 H)	456	Intermediate 101
102	4-[(3-Chloro-2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethyl piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.60 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 6.95 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.80 (m, 4 H), 2.40 (m, 4 H), 2.31 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 1.00 t, 3 H)	489	Intermediate 102
103	4-[(3-Chloro-2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.60 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.00 (m, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.80 (m, 4 H), 2.39 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	475	Intermediate 103
104	4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-ethoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.12 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 3.81 (q, 2 H), 3.19 (s, 4 H), 2.48 (s, 4 H), 2.25 (s, 3 H), 1.27 (t, 3 H)	458	Intermediate 104

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
105	4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-ethoxy-7-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.17 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 3.85 (q, 2 H), 3.24 (s, 4 H), 2.61 (s, 4 H), 2.44 (q, 2 H), 1.32 (t, 3 H), 1.10 (t, 3 H)	472	Intermediate 105
106	4-{[4-Fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	THF-d8 11.14 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.64 (m, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.72 (s, 4 H), 2.23 (s, 4 H), 2.08 (s, 3 H)	478	Intermediate 106
107	4-[(2-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.95 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.87 (m, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.79 (s, 4 H), 2.37 (s, 4 H), 2.19 (s, 3 H)	444	Intermediate 107
108	7-Methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-{[3-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}quinoline-3-carboxamide	10.37 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.31-7.38 (m, 2 H), 6.85-6.96 (m, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 2.76 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.16 (s, 3 H)	476	Intermediate 108
109	4-[(2,6-Dimethylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	11.39 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.15-7.20 (m, 4 H), 6.64 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.44 (s, 4 H), 2.28 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 2.06 (s, 6 H)	420	Intermediate 109

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
110	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-ethyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.55 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.20 (m, 2 H), 4.25 (m, 2 H), 3.15 (m, 6 H), 2.80 (m, 2 H), 2.30 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 1.50 (t, 3 H), 1.25 (t, 3 H)	469	Intermediate 110
111	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-6-(4-ethyl-1,4-diazepan-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	9.00 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.40-7.32 (m, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.20 (m, 4 H), 2.95 (m, 2 H), 2.70 (m, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.29 (t, 3 H)	487	Intermediate 111
112	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-ethyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.00 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.30 (m, 3 H), 6.80 (s, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.15 (m, 4 H), 2.85 (m, 2 H), 2.60 (m, 2 H), 2.15 (m, 2 H), 2.00 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 1.15 (t, 3 H)	501	Intermediate 112
113	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-isopropoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.74 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 2.71 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 1.34 (d, 6 H)	457	Intermediate 254
114	4-[(3,4-Dichlorophenyl) amino]-7-isopropoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.13 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.87 (m, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 2.86 (s, 4 H), 2.39 (s, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.36 (d, 6 H)	490	Intermediate 255

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
115	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-isopropoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.66 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 2.83-2.50 (m, 8 H), 2.36 (s, 3 H), 1.37 (d, 6 H)	474	Intermediate 256
116	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-isopropoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.83 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 2.74 (s, 4 H), 2.36 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 1.37 (d, 6 H)	490	Intermediate 257
117	4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-isopropoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.37 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.91 (s, 2 H), 4.86 (m, 1 H), 2.82 (s, 4 H), 2.41 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.36 (d, 6 H)	474	Intermediate 258
118	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	10.39 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 3.68 (m, 4 H), 2.94 (m, 4 H)	384	Intermediate 259
119	4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	9.83 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.28 (t, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 3.71 (m, 4 H), 3.05 (m, 4 H)	401	Intermediate 260

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
120	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	10.56 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.89 (d, 2 H), 7.65 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 3.66 (m, 4 H), 2.94 (m, 4 H)	417	Intermediate 261
121	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.40 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 6.99 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 2.94 (m, 4 H), 2.34 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H)	398	Intermediate 262
122	4-[(2,4-Dichlorophenyl) amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.52 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (m, 2 H), 7.70 (d, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 6.58 (m, 2 H), 2.96 (m, 4 H), 2.34 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H)	430	Intermediate 263
123	4-[(3,4-Dichlorophenyl) amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	9.67 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.84 (m, 1 H), 3.16 (m, 4 H), 2.48 (m, 4 H), 2.25 (s, 3 H)	430	Intermediate 264
124	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.83 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 3.62 (m, 2 H), 3.54 (m, 2 H), 3.21 (m, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H)	429	Intermediate 265
125	tert-Butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxyquinolin-6-yl}piperazine-1-carboxylate	CD_2Cl_2 10.20 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.40 (d, 1 H), 4.05 (q, 2 H), 3.25 (m, 4 H), 2.60 (m, 4 H), 1.32 (t, 3 H), 1.28 (s, 9 H)	560	Intermediate 113

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
126	tert-Butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinolin-6-yl}piperazine-1-carboxylate	10.60 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.25 (m, 4 H), 2.59 (m, 4 H), 1.31 (s, 9 H)	513	Intermediate 114
127	tert-Butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinolin-6-yl}-1,4-diazepane-1-carboxylate		527	Intermediate 115
128	tert-Butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxyquinolin-6-yl}-1,4-diazepane-1-carboxylate	$CDCl_3$ 10.63 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 6.70 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.20 (m, 4 H), 3.13 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.25-1.18 (d, 9 H)	573	Intermediate 116
129	tert-Butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinolin-6-yl}piperazine-1-carboxylate	$CDCl_3$ 10.60 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 6.90 (m, 3 H), 6.75 (m, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.50 (m, 4 H), 2.75 (m, 4 H), 1.40 (t, 3 H), 1.38 (s, 9 H)	527	Intermediate 117
130	tert-Butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinolin-6-yl}-1,4-diazepane-1-carboxylate		541	Intermediate 118

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
131	tert-Butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinolin-6-yl}-1,4-diazepane-1-carboxylate		560	Intermediate 119
132	4-[(2-Fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.82 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 6.72 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.69 (s, 4 H), 2.34 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H)	424	Intermediate 120
133	4-[(2,5-Difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.68 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 6.88 (m, 2 H), 6.64 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.78 (s, 4 H), 2.38 (s, 4 H), 2.18 (s, 3 H)	428	Intermediate 121
134	4-[(3-Chloro-2-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.86 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 6.68 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.64 (s, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 2.33 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H)	440	Intermediate 122
135	4-[(2-Chloro-3-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.81 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.54 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 2.66 (s, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 2.33 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H)	440	Intermediate 123

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
136	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-6-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-7-methoxy quinoline-3-carboxamide	THF-d_8 10.76 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.71 (m, 3 H), 6.37 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.20 (m, 1 H), 3.00 (t, 1 H), 2.89 (t, 1 H), 2.43 (m, 2 H), 2.04 (s, 6 H), 1.85 (m, 1 H), 1.56 (m, 1 H)	442	Intermediate 124
137	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.69 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.74 (s, 4 H), 2.36 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H)	444	Intermediate 125
138	4-[(3-Chloro-5-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	$CDCl_3$ 10.37 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.71 (m, 2 H), 6.51 (d, 1 H), 4.23 (q, 2 H), 2.93 (s, 4 H), 2.53 (s, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 1.54 (t, 3 H)	459	Intermediate 126
139	7-Ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-[(2,3,4-trifluorophenyl) amino]quinoline-3-carboxamide	$CDCl_3$ 10.41 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 6.61 (m, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 2.87 (s, 4 H), 2.52 (s, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 1.52 (t, 3 H)	460	Intermediate 127
140	4-[(5-Chloro-2-methylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	$CDCl_3$ 10.46 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 2.80 (s, 4 H), 2.49 (s, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.52 (t, 3 H)	455	Intermediate 128

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
141	7-Ethoxy-4-[(4-methoxy-2-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	$CDCl_3$ 10.68 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 6.78 (d, 1 H), 6.62 (dd, 1 H), 5.92 (br s, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.71 (s, 4 H), 2.44 (s, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 1.48 (t, 3 H)	451	Intermediate 129
142	4-{[2-Chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	$CDCl_3$ 10.43 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.00 (br s, 2 H), 4.23 (q, 2 H), 2.86 (s, 4 H), 2.50 (s, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 1.53 (t, 3 H)	509	Intermediate 130
143	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.26 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.01 (t, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.64 (m, 2 H), 6.53 (s, 1 H), 3.87 (q, 2 H), 2.91 - 3.04 (m, 5 H), 2.82 (s, 2 H), 2.16 (s, 2 H), 1.08 (t, 3 H)	474	Intermediate 131
144	4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-7-(4-ethylpiperazin-1-yl)-6-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.71 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 3.16 (m, 4 H), 2.52 (m, 4 H), 2.37 (q, 2 H), 1.02 (t, 3 H)	474	Intermediate 132
145	4-[(2-Fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.37 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 6.76 (d, 1 H), 6.09 (br, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.22 (s, 4 H), 2.55 (s, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H)	424	Intermediate 133

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
146	7-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-methoxyquinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.36 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 6.77 (d, 1 H), 6.06 (br, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.23 (s, 4 H), 2.60 (s, 4 H), 2.44 (q, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.09 (t, 3 H)	438	Intermediate 134
147	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.33 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 6.04 (br, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.24 (s, 4 H), 2.55 (s, 4 H), 2.31 (s, 3 H)	444	Intermediate 135
148	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-(4-ethylpiperazin-1-yl)-6-methoxyquinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.33 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 6.02 (br, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.25 (s, 4 H), 2.60 (s, 4 H), 2.45 (q, 2 H), 1.09 (t, 3 H)	458	Intermediate 136
149	4-[(2-Fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-methoxy-7-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.35 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.82 (m, 2 H), 6.77 (d, 1 H), 6.16 (br, 2 H), 3.48 (m, 4 H), 3.40 (s, 3 H), 2.77 (m, 2 H), 2.64 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.03 (m, 2 H)	437	Intermediate 137
150	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6-methoxy-7-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.36 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 6.79 (m, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 5.91 (br, 2 H), 3.49 (m, 4 H), 3.44 (s, 3 H), 2.76 (m, 2 H), 2.63 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.02 (m, 2 H)	441	Intermediate 138

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
151	4-[(2-Chloro-3-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.39 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.71 (m, 2 H), 5.95 (br, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 2.86 (s, 4 H), 2.44 (s, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 1.50 (t, 3 H)	458	Intermediate 139
152	4-[(2-Chloro-3-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.38 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.71 (m, 2 H), 6.10 (br, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 2.87 (s, 4 H), 2.48 (s, 4 H), 2.39 (q, 2 H), 1.50 (t, 3 H), 1.05 (t, 3 H)	472	Intermediate 140
153	4-[(2-Chloro-3-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.36 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.71 (m, 2 H), 5.98 (br, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 2.85 (s, 4 H), 2.64 (m, 1 H), 2.57 (s, 4 H), 1.51 (t, 3 H), 1.03 (d, 6 H)	486	Intermediate 141
154	*tert*-Butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]quinolin-6-yl}piperazine-1-carboxylate	CD_2Cl_2 10.61 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 3.46 (m, 4 H), 2.71 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 1.51 (t, 3 H), 1.49 (s, 9 H)	524	Intermediate 142
155	4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(3-oxopiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.80 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 3.18 (s, 2 H), 3.11 (s, 2 H), 1.42 (t, 3 H)	474	Intermediate 143

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
156	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(3-oxopiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.72 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 6.88 (s, 2 H), 6.73 (d, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.18 (m, 4 H), 3.03 (m, 2 H), 1.41 (t, 3 H)	438	Intermediate 144
157	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(3-oxopiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	MeOD 8.78 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 1.51 (t, 3 H)	442	Intermediate 145
158	4-[(2-Chloro-4-methylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.85 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 6.65 (m, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 2.69 (s, 4 H), 2.30 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	454	Intermediate 146
159	7-Ethoxy-4-{[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl] amino}-6-(4-methyl piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.65 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.40-7.15 (m, 4 H), 6.85 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.80 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	492	Intermediate 147
160	4-[(2,4-Dimethoxy phenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.75 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.85-6.70 (m, 3 H), 6.50 (d, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.75 (s, 6 H), 2.65 (s, 4 H), 2.30 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	466	Intermediate 148

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
161	4-[(2-Chloro-4-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.95 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 2.80 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H)	472	Intermediate 149
162	4-[(5-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.70 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.80 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	458	Intermediate 150
163	7-Ethoxy-4-{[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl] amino}-6-(4-methyl piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.55 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.30 (m, 3 H), 6.70 (m, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.75 (s, 4 H), 2.30 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	504	Intermediate 151
164	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl) quinoline-3-carboxamide	11.33 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.67 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 4.79 (m, 2 H), 4.32 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.30 (m, 4 H), 2.86 (m, 4 H), 2.66 (s, 3 H)	506	Intermediate 159
165	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl) quinoline-3-carboxamide	10.73 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.75 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H)	472	Intermediate 160

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
166	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.80 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.92 (m, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 4.23 (m, 2 H), 3.74 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.70 (s, 4 H), 2.32 (s, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H)	468	Intermediate 161
167	4-[(2-Chloro-3-fluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	11.14 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 4.78 (m, 2 H), 4.29 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.34 (s, 4 H), 2.88 (s, 4 H), 2.67 (s, 3 H)	488	Intermediate 164
168	4-[(2-Fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	11.36 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.39 (m, 3 H), 7.20 (m, 1 H), 4.75 (m, 2 H), 4.28 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.27 (s, 4 H), 2.84 (s, 4 H), 2.65 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H)	468	Intermediate 156
169	4-[(2,5-Difluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.66 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 6.86 (m, 2 H), 6.62 (m, 1 H), 4.27 (m, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.81 (s, 4 H), 2.37 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H)	472	Intermediate 157

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
170	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.70 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.75 (m, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.74 (s, 4 H), 2.34 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H)	488	Intermediate 158
171	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxamide	10.82 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.92 (m, 3 H), 4.24 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 3.62 (m, 4 H), 3.36 (s, 3 H), 2.69 (s, 4 H), 2.27 (s, 3 H)	455	Intermediate 152
172	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-(2-methoxyethoxy) quinoline-3-carboxamide	10.78 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 4.23 (m, 2 H), 3.72 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.68 (s, 4 H), 2.60 (m, 1 H), 2.43 (s, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 0.96 (d, 6 H)	496	Intermediate 153
173	4-[(2-Fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-(2-methoxyethoxy) quinoline-3-carboxamide	10.75 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 2.71 (s, 4 H), 2.60 (m, 1 H), 2.45 (s, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 0.96 (d, 6 H)	496	Intermediate 154

Example 174

4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-7-methoxy-6-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxamide dihydrochloride

To a solution of trifluoracetic acid/dichloromethane (10 mL, 1:1) was added *tert*-butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinolin-6-yl}piperazine-1-carboxylate (Example 15, 250 mg, 0.46 mmol). After 2 hours, the solvent was removed under reduced pressure, the residue was taken up in MeOH (3 mL) and acidified with ethereal HCl. The resulting crystals were collected, washed with Et_2O and dried to give a solid (160 mg). ^1H NMR: 11.95 (s, 1 H), 9.28 (s, 2 H), 9.00 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.59 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.17 (m, 4 H), 3.07 (m, 4 H); *m/z*: 445

Examples 175-185

The following compounds were prepared by a similar method to Example 174 using the appropriate starting materials. Some examples were isolated as the hydrochloride salts.

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
175	4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxamide	10.78 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.86 (m, 4 H), 2.75 (m, 4 H), 1.41 (t, 3 H)	460	Example 125
176	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxamide	10.80 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.45 (m, 2 H), 3.20 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.70 (m, 2 H)	413	Example 126
177	6-(1,4-Diazepan-1-yl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.60 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 6.65 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.70 (m, 1 H), 3.00 (m, 4 H), 2.65 (m, 4 H), 1.55 (m, 2 H)	427	Example 127

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
178	4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.41 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 6.72 (m, 1 H), 6.14 (br s, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 2.89 (m, 4 H), 2.76 (m, 4 H), 1.50 (t, 3 H)	444	Example 64
179	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.45 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.90 (m, 4 H), 2.73 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H)	424	Example 65
180	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.51 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 6.90 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 5.96 (br s, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 2.92 (m, 4 H), 2.76 (m, 4 H), 1.50 (t, 3 H)	444	Example 66
181	6-(1,4-Diazepan-1-yl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide	10.70 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 6.55 (m, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 4.10 (m, 1 H), 3.05 (m, 4 H), 2.70 (m, 4 H), 1.65 (m, 2 H), 1.44 (t, 3 H)	473	Example 128
182	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxamide	10.71 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 4.16 (q, 2 H), 2.73 (m, 4 H), 2.63 (m, 4 H), 1.39 (t, 3 H)	427	Example 129
183	6-(1,4-Diazepan-1-yl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide	10.65 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 4.16 (q, 2 H), 3.05 (m, 4 H), 2.75 (m, 4 H), 1.61 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H)	441	Example 130

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
184	6-(1,4-Diazepan-1-yl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.79 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 6.65 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.85 (m, 1 H), 3.16 (m, 4 H), 2.78 (m, 4 H), 1.65 (m, 2 H)	460	Example 131
185	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.37 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 6.80 (m, 3 H), 4.10 (q, 2 H), 2.78 (m, 4 H), 2.60 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	424	Example 154

Example 186

2-(4-{3-(Aminocarbonyl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinolin-6-yl}piperazin-1-yl)-2-oxoethyl acetate

To a solution of 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxy-6-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxamide dihydrochloride (Example 174, 120 mg, 0.23 mmol) and diisopropylethylamine (160 µL, 0.92 mmol) in THF (10 mL) at –10° C under N_2, was added dropwise over 10 minutes a solution of 2-chloro-2-oxoethyl acetate (30 µL, 0.28 mmol) in THF (10 mL). After stirring for 1 hour at –10° C, the solvent was removed under reduced pressure and the residue partitioned between EtOAc and saturated aqueous Na_2CO_3 solution. The organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated, and the residue was crystallized from Et_2O / EtOAc to give 100 mg solid. NMR: 8.98 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.44 (m, 4 H), 2.78 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H); *m/z*: 545.

Examples 187-190

The following compounds were prepared by a similar method to Example 186 using the appropriate starting materials.

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
187	6-(4-Acetylpiperazin-1-yl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.77 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.57 (dd, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.50 (m, 4 H), 2.75 (m, 2 H), 2.67 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H)	487	Example 174
188	6-(4-Acetylpiperazin-1-yl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.42 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.97 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 3.50 (m, 2 H), 2.79 (m, 4 H), 2.04 (s, 3 H), 1.51 (t, 3 H)	502	Example 175
189	6-(4-Acetyl-1,4-diazepan-1-yl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide	10.75 (d, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 4.28 (q, 2 H), 3.55-3.12 (m, 11 H), 1.80 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 1.50 (t, 3 H)	516	Example 181
190	6-(4-Acetylpiperazin-1-yl)-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino] quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.49 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 5.97 (br, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 3.58 (m, 2 H), 3.46 (m, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.66 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H)	466	Example 185

Example 191

4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-6-(4-glycoloylpiperazin-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide

A mixture of 2-(4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinolin-6-yl}piperazin-1-yl)-2-oxoethyl acetate (Example 186, 70 mg, 0.13 mmol), K_2CO_3 (0.5 g, 3.6 mmol), MeOH (5 mL), and water (1 mL) was stirred vigorously for 1 hour. Most of the solvent was removed under reduced pressure, and the residue partitioned between water (10 mL) and EtOAc (10 mL). The desired product precipitated in the separatory funnel, and was collected by filtration. The aqueous layer was further extracted with EtOAc, and the combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced

pressure to give a solid identical by NMR and LC-MS to the earlier material. The solids were combined to give 25 mg. NMR: 10.85 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 4.63 (t, 1 H), 4.14 (d, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.57 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 2.82 (m, 4 H); *m/z*: 503.

Example 192

4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]quinoline-3-carboxamide

A mixture of 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxamide (Example 175, 67 mg, 0.146 mmol) and glycolaldehyde (26 mg, 0.43 mmol) in toluene:MeOH (6 mL, 5:1) was heated to reflux for 1 hour. The reaction mixture was concentrated and dissolved in THF (15 mL). Sodium triacetoxyborohydride (155 mg, 0.73 mmol) and acetic acid (0.1 mL) were added and the reaction mixture was heated to reflux for 1 hour. Water was added, and the mixture extracted with EtOAc (4 x 50 mL). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$), filtered, concentrated, and the residue purified with reverse phase HPLC to give 36 mg of a yellow solid. NMR: 10.50 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 3.50 (m, 4 H), 3.20 (m, 4 H), 2.95 (m, 2 H), 1.43 (t, 3 H); *m/z*: 503.

Examples 193-200

The following compounds were prepared by the procedure of Example 192 using the appropriate starting materials.

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
193	4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-isopropyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.69 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 6.65 (m, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 3.35 (m, 1 H), 3.10 (m, 4 H), 2.90-2.55 (m, 4 H), 1.65 (m, 2 H), 1.45 (t, 3 H), 0.92 (m, 6 H)	515	Example 181

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
194	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-[4-(2-hydroxyethyl) piperazin-1-yl]quinoline-3-carboxamide	11.00 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.40-7.10 (m, 5 H), 4.22 (q, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 3.55-2.95 (m, 10 H), 1.45 (t, 3 H)	471	Example 182
195	6-[4-(Cyclopropylmethyl) piperazin-1-yl]-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide	10.10 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.45 (m, 4 H), 7.15 (m, 1 H), 4.29 (q, 2 H), 3.50 (m, 4 H), 3.15 (m, 4 H), 2.90 (m, 2 H), 1.45 (t, 3 H), 1.09 (m, 1 H), 0.65 (m, 2 H), 0.35 (m, 2 H)	481	Example 182
196	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-(4-isopropyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.70 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.10 (m, 4 H), 2.90 (m, 1 H), 2.65 (m, 4 H), 1.75 (m, 2 H), 1.49 (t, 3 H), 1.00 (m, 6 H)	484	Example 183
197	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-6-(4-isopropyl-1,4-diazepan-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.55 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.85 (m, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.30 (m, 4 H), 2.95 (m, 4 H), 2.69 (m, 1 H), 1.47 (m, 2 H), 0.80 (d, 6 H)	469	Example 177
198	4-[(2,4-Difluorophenyl) amino]-6-(4-ethyl-1,4-diazepan-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.35 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.42 (m, 3 H), 7.20 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.50-3.10 (m, 6 H), 2.90 (m, 2 H), 2.28 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 1.28 (t, 3 H)	455	Example 177
199	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-6-(4-isopropyl-1,4-diazepan-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.77 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.40 (m, 4 H), 3.18 (m, 4 H), 2.80 (m, 1 H), 1.65 (m, 2 H), 0.95 (m, 6 H)	502	Example 184

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
200	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-[4-(2-hydroxyethyl) piperazin-1-yl]quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.44 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 5.97 (br, 2 H), 4.19 (q, 2 H), 3.56 (t, 2 H), 2.78 (s, 4 H), 2.53 (m, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 1.48 (t, 3 H)	468	Example 185

Example 201

4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-glycoloylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide

A mixture of 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxamide hydrochloride (Example 175, 80 mg, 0.14 mmol), glycolic acid (38 mg, 0.5 mmol), HATU (106 mg, 0.28 mmol) and DIEA (72 mg, 0.56 mmol) in anhydrous DMF (3 ml) was stirred at room temperature for 5 hours. The crude mixture was purified with reverse phase HPLC to give 30 mg of a yellow solid. NMR: 12.10 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 3.60 (m, 4 H), 2.80 (m, 2 H), 2.70 (m, 2 H), 1.25 (t, 3 H); *m/z*: 518.

Examples 202-206

The following compounds were prepared by a similar method to Example 201 using the appropriate starting materials.

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
202	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-{4-[(2S)-2-hydroxypropanoyl] piperazin-1-yl}quinoline-3-carboxamide	12.15 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.40 (m, 3 H), 6.99 (s, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 3.55 (m, 4 H), 2.80 (m, 4 H), 1.48 (t, 3 H), 1.15 (d, 3 H)	532	Example 175
203	4-[(2,3-Dichlorophenyl) amino]-7-ethoxy-6-{4-[(2R)-2-hydroxypropanoyl] piperazin-1-yl}quinoline-3-carboxamide	12.29 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.60 (m, 4 H), 2.80 (m, 4 H), 1.45 (t, 3 H), 1.20 (d, 3 H)	532	Example 175

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
204	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-glycoloylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.48 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 5.97 (br, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 3.27 (m, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.71 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H)	481	Example 185
205	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-{4-[(2S)-2-hydroxypropanoyl]piperazin-1-yl}quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.47 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 5.96 (br, 2 H), 4.41 (q, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 2.79 (m, 2 H), 2.72 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H), 1.27 (d, 3 H)	496	Example 185
206	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-{4-[(2R)-2-hydroxypropanoyl]piperazin-1-yl}quinoline-3-carboxamide	CD_2Cl_2 10.47 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 5.96 (br, 2 H), 4.41 (q, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 2.79 (m, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H), 1.27 (d, 3 H)	496	Example 185

Example 207

6-(4-Cyclopropyl-1,4-diazepan-1-yl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide

To a solution of 6-(1,4-diazepan-1-yl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide (Example 183, 100 mg, 0.227 mmol) in MeOH (10 mL) was added [(1-ethoxycyclopropyl)oxy]trimethyl silane (237 mg, 1.36 mmol), acetic acid (136 mg, 2.27 mmol), 4Å molecular sieves (2 g) and sodium cyanoborohydride (291 mg, 4.54 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at reflux overnight. Water was added, the mixture was extracted with EtOAc (3 x 30 mL), and the combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), concentrated and the residue purified with an ISCO chromatography system to give 100 mg of a light yellow solid. NMR: 10.66 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H),

7.35 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 4.17 (q, 2 H), 3.03 (m, 4 H), 2.73 (m, 4 H), 1.86 (m, 1 H), 1.70 (m, 2 H), 1.42 (t, 3 H), 0.41 (m, 2 H), 0.27 (m, 2 H); *m/z*: 482.

Examples 208-215

The following compounds were prepared by a similar method to Example 207 using the appropriate starting materials.

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
208	6-(4-Cyclopropyl piperazin-1-yl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide	10.79 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.09 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 2.79 (m, 8 H), 2.65 (m, 1 H), 1.46 (t, 3 H), 0.71 (m, 2 H), 0.63 (m, 2 H)	467	Example 182
209	6-(4-Cyclopropyl piperazin-1-yl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.65 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.70 (m, 4 H), 2.56 (m, 4 H), 1.65 (m, 1 H), 0.41 (m, 2 H), 0.30 (m, 2 H)	453	Example 176
210	6-(4-Cyclopropyl piperazin-1-yl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.80 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.71 (m, 4 H), 2.56 (m, 4 H), 1.65 (m, 1 H), 0.40 (m, 2 H), 0.20 (m, 2 H)	486	Example 174
211	6-(4-Cyclopropyl-1,4-diazepan-1-yl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.69 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.05 (m, 4 H), 2.70 (m, 4 H), 1.82 (m, 1 H), 1.67 (m, 2 H), 0.40 (m, 2 H), 0.27 (m, 2 H)	467	Example 177

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
212	6-(4-Cyclopropyl-1,4-diazepan-1-yl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.70 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.12 (m, 1 H), 6.55 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.12 (m, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.65 (m, 4 H), 1.85 (m, 1 H), 1.65 (m, 2 H), 0.42 (m, 2 H), 0.26 (m, 2 H)	500	Example 184
213	4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(4-cyclopropyl piperazin-1-yl)-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.81 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 2.88 (m, 4 H), 2.79 (m, 4 H), 1.84 (m, 1 H), 1.52 (t, 3 H), 0.55 (m, 2 H), 0.48 (m, 2 H)	484	Example 178
214	6-(4-Cyclopropyl piperazin-1-yl)-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino] quinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.78 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 4.23 (q, 2 H), 2.80 (m 4 H), 2.69 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.69 (m, 1 H), 1.51 (t, 3 H), 0.50 (m, 2 H), 0.42 (m, 2 H)	464	Example 179
215	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-6-(4-cyclopropyl piperazin-1-yl)-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide	CD_3OD 8.76 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 2.88 (m, 4 H), 2.72 (m, 4 H), 1.70 (m, 1 H), 1.52 (t, 3 H), 0.50 (m, 2 H), 0.43 (m, 2 H)	484	Example 180

Example 216

4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-(2-hydroxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide

To a solution of ethyl 7-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethoxy)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate (Intermediate 162, 0.200 g, 0.33 mmol) and formamide (0.132 mL, 3.33 mmol) in DMF (5 mL), heated at 100°C for 30 minutes, was added a solution of sodium methoxide in MeOH (0.5 M, 0.85 mL, 0.43

mmol). After 16 hours, the reaction was cooled, water (50 mL) was added, and the reaction mixture extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic extracts were concentrated and tetrabutylammonium fluoride solution (1.0 M in THF, 1 mL) added. The mixture was allowed to stand for 1 hour. Water (10 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic extracts were concentrated and the residue purified with reverse phase HPLC. The product was recrystallized (hexanes/acetone) to give 85 mg (56%) of a yellow solid. ^{1}H NMR: 10.73 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 4.87 (t, 1 H), 4.16 (m, 2 H), 3.79 (m, 2 H), 2.76 (s, 4 H), 2.37 (s, 4 H), 2.18 (s, 3 H); *m/z*: 458.

Example 217

The following compound was prepared by a similar method to Example 216 using the appropriate starting material.

Ex.	Compound	NMR	M/z	SM
217	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-(2-hydroxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide	10.69 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.84 (m, 2 H), 4.87 (t, 1 H), 4.18 (m, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 2.81 (s, 4 H), 2.37 (s, 4 H), 2.18 (s, 3 H)	474	Intermediate 163

Preparation of Starting Materials

Intermediate 1

Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate

A mixture of ethyl 6-bromo-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate (Intermediate 155; 400 mg, 0.82 mmol), tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0) (60 mg, 0.066 mmol), (R,S)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (124 mg, 0.20 mmol), Cs_2CO_3 (390 mg, 1.2 mmol), and *N*-methylpiperazine (227 µL, 2.05 mmol) in anhydrous toluene under N_2 was heated at 100°C for 18 hours. The reaction mixture was filtered, concentrated, and the crude oil purified by reverse phase HPLC to give 117 mg of a solid; *m/z*: 489.

Intermediates 2-154

The following compounds were prepared by a method similar to Intermediate 1 using the appropriate starting materials.

Int	Compound	M/z/NMR	SM
2	Ethyl 4-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate		Intermediate 165
3	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate		Intermediate 166
4	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	458	Intermediate 167
5	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate		Intermediate 155
6	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate		Intermediate 167
7	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate		Intermediate 166
8	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxy-6-piperidin-1-ylquinoline-3-carboxylate		Intermediate 166
9	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate		Intermediate 168
10	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate		Intermediate 169

Int	Compound	M/z/NMR	SM
11	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	471	Intermediate 170
12	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	504	Intermediate 171
13	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate		Intermediate 170
14	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate		Intermediate 172
15	Ethyl 6-[4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	575	Intermediate 155
16	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-fluoro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	445	Intermediate 173
17	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-fluoro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate		Intermediate 174
18	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-fluoro-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate		Intermediate 173
19	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-5-fluoro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate		Intermediate 175
20	Ethyl 7-ethoxy-4-[(4-ethylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	463	Intermediate 176
21	Ethyl 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	487	Intermediate 177

Int	Compound	M/z/NMR	SM
22	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	503	Intermediate 172
23	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	517	Intermediate 171
24	Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate	474	Intermediate 178
25	Ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate	454	Intermediate 179
26	Ethyl 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate	454	Intermediate 177
27	Ethyl 7-ethoxy-4-[(4-ethylphenyl)amino]-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate	450	Intermediate 176
28	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate	490	Intermediate 171
29	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	530	Intermediate 171
30	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	516	Intermediate 171
31	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	489	Intermediate 171
32	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-6-{4-[2-(dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	559	Intermediate 171

Int	Compound	M/z/NMR	SM
33	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-[4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl]quinoline-3-carboxylate	546	Intermediate 171
34	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	517	Intermediate 172
35	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	485	Intermediate 170
36	Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	501	Intermediate 178
37	Ethyl 7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	481	Intermediate 179
38	Ethyl 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	501	Intermediate 177
39	Ethyl 7-ethoxy-4-[(4-ethylphenyl)amino]-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	477	Intermediate 176
40	Ethyl 6-[4-(2-cyanoethyl)piperazin-1-yl]-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	541	Intermediate 171
41	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-hydroxypiperidin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	503	Intermediate 171
42	Ethyl 7-ethoxy-4-[(4-ethylphenyl)amino]-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	477	Intermediate 176

Int	Compound	M/z/NMR	SM
43	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	457	Intermediate 170
44	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-hydroxypiperidin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	471	Intermediate 170
45	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	531	Intermediate 172
46	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	499	Intermediate 170
47	Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	515	Intermediate 178
48	Ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	515	Intermediate 179
49	Ethyl 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	491	Intermediate 177
50	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	484	Intermediate 170
51	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	517	Intermediate 155
52	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	484	Intermediate 167

Int	Compound	M/z/NMR	SM
53	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	503	Intermediate 155
54	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	470	Intermediate 167
55	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	503	Intermediate 155
56	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	470	Intermediate 167
57	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	503	Intermediate 166
58	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	517	Intermediate 166
59	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	503	Intermediate 166
60	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	517	Intermediate 172
61	Ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	481	Intermediate 179
62	Ethyl 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	487	Intermediate 177

Int	Compound	M/z/NMR	SM
63	Ethyl 4-[(2-fluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate		Intermediate 180
64	Ethyl 6-[4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	573	Intermediate 177
65	Ethyl 6-[4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	553	Intermediate 179
66	Ethyl 6-[4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	573	Intermediate 178
67	Ethyl 7-methoxy-4-[(3-methoxy-2-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	465	Intermediate 181
68	Ethyl 4-[(4-chloro-2-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	469	Intermediate 182
69	Ethyl 4-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	463	Intermediate 183
70	Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	486	Intermediate 178
71	Ethyl 7-ethoxy-4-[(3-ethylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	462	Intermediate 184
72	Ethyl 4-[(3-chlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	469	Intermediate 185

Int	Compound	M/z/NMR	SM
73	Ethyl 4-[(2-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	486	Intermediate 186
74	Ethyl 4-[(4-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	486	Intermediate 187
75	Ethyl 7-ethoxy-4-[(3-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	448	Intermediate 188
76	Ethyl 4-[(2-chloro-3-methylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	482	Intermediate 189
77	Ethyl 7-ethoxy-4-[(3-fluoro-2-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	466	Intermediate 190
78	Ethyl 4-[(3,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	457	Intermediate 191
79	Ethyl 7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-{[2-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}quinoline-3-carboxylate		Intermediate 192
80	Ethyl 4-[(4-chlorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	455	Intermediate 193
81	Ethyl 4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	453	Intermediate 194
82	Ethyl 7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}quinoline-3-carboxylate	489	Intermediate 195

Int	Compound	M/z/NMR	SM
83	Ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	467	Intermediate 179
84	Ethyl 4-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	496	Intermediate 183
85	Ethyl 4-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	496	Intermediate 183
86	Ethyl 7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-4-[(3-fluoro-2-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	480	Intermediate 190
87	Ethyl 7-ethoxy-4-[(3-fluoro-2-methylphenyl)amino]-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	480	Intermediate 190
88	Ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	467	Intermediate 196
89	Ethyl 7-ethoxy-4-[(3-methoxy-2-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	479	Intermediate 197
90	Ethyl 4-[(2,5-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	471	Intermediate 198
91	Ethyl 4-[(2,5-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	485	Intermediate 198
92	Ethyl 4-[(2,5-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	485	Intermediate 198

Int	Compound	M/z/NMR	SM
93	Ethyl 7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	481	Intermediate 196
94	Ethyl 4-[(3,4-dimethylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	463	Intermediate 199
95	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-ethoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	471	Intermediate 200
96	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-6-ethoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	503	Intermediate 201
97	Ethyl 4-[(2,3-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	471	Intermediate 202
98	Ethyl 4-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	463	Intermediate 203
99	Ethyl 4-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	488	Intermediate 204
100	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-6-ethoxy-7-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	517	Intermediate 201
101	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-ethoxy-7-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	485	Intermediate 200
102	Ethyl 4-[(3-chloro-2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	518	Intermediate 205

Int	Compound	M/z/NMR	SM
103	Ethyl 4-[(3-chloro-2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	504	Intermediate 205
104	Ethyl 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-ethoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	487	Intermediate 206
105	Ethyl 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-ethoxy-7-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	501	Intermediate 206
106	Ethyl 4-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate		Intermediate 207
107	Ethyl 4-[(2-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	473	Intermediate 208
108	Ethyl 7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-{[3-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}quinoline-3-carboxylate	505	Intermediate 209
109	Ethyl 4-[(2,6-dimethylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	449	Intermediate 210
110	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	498	Intermediate 170 and Intermediate 252
111	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-6-(4-ethyl-1,4-diazepan-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	516	Intermediate 155 and Intermediate 252

Int	Compound	M/z/NMR	SM
112	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	530	Intermediate 171 and Intermediate 252
113	Ethyl 6-[4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	589	Intermediate 171
114	Ethyl 6-[4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	542	Intermediate 167
115	Ethyl 6-[4-(tert-butoxycarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	556	Intermediate 167
116	Ethyl 6-[4-(tert-butoxycarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	602	Intermediate 171
117	Ethyl 6-[4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	556	Intermediate 170
118	Ethyl 6-[4-(tert-butoxycarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	570	Intermediate 170
119	Ethyl 6-[4-(tert-butoxycarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	589	Intermediate 155
120	Ethyl 4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	453	Intermediate 211
121	Ethyl 4-[(2,5-difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	457	Intermediate 212

Int	Compound	M/z/NMR	SM
122	Ethyl 4-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	470	Intermediate 213
123	Ethyl 4-[(2-chloro-3-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	469	Intermediate 214
124	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	471	Intermediate 167
125	Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	473	Intermediate 215
126	Ethyl 4-[(3-chloro-5-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	488	Intermediate 216
127	Ethyl 7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-[(2,3,4-trifluorophenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	489	Intermediate 217
128	Ethyl 4-[(5-chloro-2-methylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	484	Intermediate 218
129	Ethyl 7-ethoxy-4-[(4-methoxy-2-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	479	Intermediate 219
130	Ethyl 4-{[2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	538	Intermediate 220
131	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	485	Intermediate 170

Int	Compound	M/z/NMR	SM
132	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-(4-ethylpiperazin-1-yl)-6-methoxyquinoline-3-carboxylate	474	Intermediate 168
133	Ethyl 4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	454	Intermediate 221
134	Ethyl 7-(4-ethylpiperazin-1-yl)-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-methoxyquinoline-3-carboxylate	467	Intermediate 221
135	Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	473	Intermediate 222
136	Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-(4-ethylpiperazin-1-yl)-6-methoxyquinoline-3-carboxylate	487	Intermediate 222
137	Ethyl 4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-methoxy-7-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	467	Intermediate 221
138	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-methoxy-7-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinoline-3-carboxylate	471	Intermediate 223
139	Ethyl 4-[(2-chloro-3-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	487	Intermediate 224
140	Ethyl 4-[(2-chloro-3-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	501	Intermediate 224
141	Ethyl 4-[(2-chloro-3-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate		Intermediate 224

Int	Compound	M/z/NMR	SM
142	Ethyl 6-[4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	553	Intermediate 196
143	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(3-oxopiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	504	Intermediate 171
144	Ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(3-oxopiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	467	Intermediate 179
145	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(3-oxopiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	471	Intermediate 170
146	Ethyl 4-[(2-chloro-4-methylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	9.98 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 4.35 (q, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 2.70 (s, 4 H), 2.40 (s, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.40 (m, 6 H)	Intermediate 225
147	Ethyl 7-ethoxy-4-{[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	9.55 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 7.45-7.15 (m, 5 H), 4.28 (q, 2 H), 4.12 (q, 2 H), 3.90 (s, 4 H), 2.42 (s, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H), 1.21 (t, 3 H)	Intermediate 226

Int	Compound	M/z/NMR	SM
148	Ethyl 4-[(2,4-dimethoxyphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	9.98 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.52 (t, 1 H), 4.35 (q, 2 H), 4.19 (q, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.68 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.35 (m, 6 H)	Intermediate 227
149	Ethyl 4-[(2-chloro-4-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	9.89 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 4.32 (q, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 2.75 (s, 4 H), 2.40 (s, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H), 1.37 (t, 3 H)	Intermediate 228
150	Ethyl 4-[(5-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	9.60 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.15-7.05 (m, 3 H), 4.20 (q, 4 H), 2.90 (s, 4 H), 2.42 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 1.25 (t, 3 H)	Intermediate 229

Int	Compound	M/z/NMR	SM
151	Ethyl 7-ethoxy-4-{[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	9.85 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.80 (s, 4 H), 2.40 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 1.30 (t, 3 H)	Intermediate 230
152	Ethyl 4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate	484	Intermediate 231
153	Ethyl 4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-(2-methoxyethoxy)quinoline-3-carboxylate	525	Intermediate 231
154	Ethyl 4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-(2-methoxyethoxy)quinoline-3-carboxylate	525	Intermediate 232

Intermediate 155

Ethyl 6-bromo-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate

A mixture of ethyl 6-bromo-4-chloro-7-methoxyquinoline-3-carboxylate (Intermediate 233; 1.0 g, 2.9 mmol), 2,3-dichloroaniline (535 mg, 3.2 mmol), acetic acid (900 μL) and DMF (8 mL) was heated to 100°C for 2 hours. The reaction mixture was poured into ice water, the pH adjusted to 9 with 0.1 N NaOH and the resulting precipitate filtered to give 900 mg of a solid; *m/z*: 471.

Intermediates 156-232

The following compounds were prepared by a method similar to Intermediate 155 using the appropriate starting materials.

Int	Compound	M/z / NMR	SM
156	Ethyl 4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	497	Intermediate 277
157	Ethyl 4-[(2,5-difluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	501	Intermediate 277
158	Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	517	Intermediate 277
159	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	534	Intermediate 277
160	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	501	Intermediate 277
161	Ethyl 4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	497	Intermediate 277
162	Ethyl 7-(2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethoxy)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	601	Intermediate 284
163	Ethyl 7-(2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethoxy)-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	617	Intermediate 284
164	Ethyl 4-[(2-chloro-3-fluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	517	Intermediate 277
165	Ethyl 6-bromo-4-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate		Intermediate 233

Int	Compound	M/z / NMR	SM
166	Ethyl 6-bromo-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate		Intermediate 233
167	Ethyl 6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	438	Intermediate 233
168	Ethyl 7-bromo-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-6-methoxyquinoline-3-carboxylate		Intermediate 236
169	Ethyl 7-bromo-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-6-methoxyquinoline-3-carboxylate		Intermediate 236
170	Ethyl 6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	452	Intermediate 240
171	Ethyl 6-bromo-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	485	Intermediate 240
172	Ethyl 6-bromo-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate		Intermediate 240
173	Ethyl 6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-fluoroquinoline-3-carboxylate		Intermediate 243
174	Ethyl 6-bromo-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-fluoroquinoline-3-carboxylate		Intermediate 243
175	Ethyl 6-bromo-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-5-fluoroquinoline-3-carboxylate		Intermediate 243
176	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-[(4-ethylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	445	Intermediate 240
177	Ethyl 6-bromo-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate		Intermediate 240
178	Ethyl 6-bromo-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	469	Intermediate 240
179	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	449	Intermediate 240

Int	Compound	M/z / NMR	SM
180	Ethyl 6-bromo-4-[(2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	420	Intermediate 233
181	Ethyl 6-bromo-7-methoxy-4-[(3-methoxy-2-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	445	Intermediate 233
182	Ethyl 6-bromo-4-[(4-chloro-2-methylphenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	449	Intermediate 233
183	Ethyl 6-bromo-4-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	463	Intermediate 240
184	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-[(3-ethylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	443	Intermediate 240
185	Ethyl 6-bromo-4-[(3-chlorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	449	Intermediate 240
186	Ethyl 6-bromo-4-[(2-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	467	Intermediate 240
187	Ethyl 6-bromo-4-[(4-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	467	Intermediate 240
188	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-[(3-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	429	Intermediate 240
189	Ethyl 6-bromo-4-[(2-chloro-3-methylphenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	463	Intermediate 240
190	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-[(3-fluoro-2-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	447	Intermediate 240
191	Ethyl 6-bromo-4-[(3,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	437	Intermediate 233

Int	Compound	M/z / NMR	SM
192	Ethyl 6-bromo-7-methoxy-4-{[2-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}quinoline-3-carboxylate	484	Intermediate 233
193	Ethyl 6-bromo-4-[(4-chlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	435	Intermediate 233
194	Ethyl 6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	434	Intermediate 233
195	Ethyl 6-bromo-7-methoxy-4-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}quinoline-3-carboxylate	469	Intermediate 233
196	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	447	Intermediate 240
197	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-[(3-methoxy-2-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	459	Intermediate 240
198	Ethyl 6-bromo-4-[(2,5-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	454	Intermediate 240
199	Ethyl 6-bromo-4-[(3,4-dimethylphenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	444	Intermediate 240
200	Ethyl 7-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-ethoxyquinoline-3-carboxylate	453	Intermediate 246
201	Ethyl 7-bromo-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-6-ethoxyquinoline-3-carboxylate	485	Intermediate 246
202	Ethyl 6-bromo-4-[(2,3-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	452	Intermediate 240
203	Ethyl 6-bromo-4-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	444	Intermediate 240

Int	Compound	M/z / NMR	SM
204	Ethyl 6-bromo-4-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	468	Intermediate 240
205	Ethyl 6-bromo-4-[(3-chloro-2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	485	Intermediate 240
206	Ethyl 7-bromo-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-ethoxyquinoline-3-carboxylate	467	Intermediate 246
207	Ethyl 6-bromo-4-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	487	Intermediate 233
208	Ethyl 6-bromo-4-[(2-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	453	Intermediate 233
209	Ethyl 6-bromo-7-methoxy-4-{[3-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}quinoline-3-carboxylate	485	Intermediate 233
210	Ethyl 6-bromo-4-[(2,6-dimethylphenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	429	Intermediate 233
211	Ethyl 6-bromo-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	433	Intermediate 233
212	Ethyl 6-bromo-4-[(2,5-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	437	Intermediate 233
213	Ethyl 6-bromo-4-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	449	Intermediate 233

Int	Compound	M/z / NMR	SM
214	Ethyl 6-bromo-4-[(2-chloro-3-methylphenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	450	Intermediate 233
215	Ethyl 6-bromo-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	453	Intermediate 233
216	Ethyl 6-bromo-4-[(3-chloro-5-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	469	Intermediate 240
217	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-[(2,3,4-trifluorophenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	470	Intermediate 240
218	Ethyl 6-bromo-4-[(5-chloro-2-methylphenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	465	Intermediate 240
219	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-[(4-methoxy-2-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	460	Intermediate 240
220	Ethyl 6-bromo-4-{[2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	519	Intermediate 240
221	Ethyl 7-bromo-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-methoxyquinoline-3-carboxylate	435	Intermediate 236
222	Ethyl 7-bromo-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-6-methoxyquinoline-3-carboxylate	455	Intermediate 236
223	Ethyl 7-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-methoxyquinoline-3-carboxylate	439	Intermediate 236
224	Ethyl 6-bromo-4-[(2-chloro-3-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	469	Intermediate 240

Int	Compound	M/z / NMR	SM
225	Ethyl 6-bromo-4-[(2-chloro-4-methylphenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	9.90 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 4.29 (q, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 1.30 (t, 3 H)	Intermediate 240
226	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-{[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}quinoline-3-carboxylate	9.56 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.50-7.30 (m, 4 H), 4.31 (q, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 1.32 (t, 3 H), 1.10 (t, 3 H)	Intermediate 240
227	Ethyl 6-bromo-4-[(2,4-dimethoxyphenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	10.05 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 4.21 (q, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 1.30 (t, 3 H)	Intermediate 240
228	Ethyl 6-bromo-4-[(2-chloro-4-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	9.80 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 4.18 (q, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H), 1.28 (t, 3 H)	Intermediate 240

Int	Compound	M/z / NMR	SM
229	Ethyl 6-bromo-4-[(5-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	9.55 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 4.32 (q, 2 H), 4.00 (q, 2 H), 1.46 (t, 3 H), 1.19 (t, 3 H)	Intermediate 240
230	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-{[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]amino}quinoline-3-carboxylate	9.80 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.30 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 4.10 (q, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 1.20 (t, 3 H)	Intermediate 240
231	Ethyl 6-chloro-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)quinoline-3-carboxylate	433	Intermediate 281
232	Ethyl 6-chloro-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)quinoline-3-carboxylate	433	Intermediate 281

Intermediate 233

Ethyl 6-bromo-4-chloro-7-methoxyquinoline-3-carboxylate

This compound was described in WO 2002092571, and prepared in accordance with the procedures described in Burke T.R. et al., *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 425-432.

A solution of ethyl 6-bromo-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate (Intermediate 234; 8.0 g, 0.025) in phosphorous oxychloride (100 mL) was heated under reflux overnight. After cooling, the solution was carefully poured into ~400 mL of ice water with stirring. The resulting mixture was made just basic with 2N NaOH and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water, dried (Na_2SO_4), and concentrated under

reduced pressure to give 8.0 g (93%) of a white solid. ^{1}H NMR: 9.14 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 4.42 (d, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H); *m/z*: 344.

Intermediate 234

Ethyl 6-bromo-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate

A solution of diethyl {[(4-bromo-3-methoxyphenyl)amino]methylene}malonate (Intermediate 235; 11 g, 0.029 mol) in warm diphenyl ether (20 mL) was added dropwise over 15 minutes to refluxing diphenyl ether (180 mL). After 3 hours, the solution was cooled, diluted with hexane (200 mL), and the resulting precipitate collected to give 8.9 g (93%) of a white solid.

Intermediate 235

Diethyl {[(4-bromo-3-methoxyphenyl)amino]methylene}malonate

To a solution of 4-bromo-3-methoxyaniline (25 g, 0.12 mol) in CH_3CN (150 mL) was added diethylethoxymethylene malonate (27 mL, 0.13 mol). After 20 hours, the solvent was removed under reduced pressure and the residue dissolved in EtOAc. Hexane was added, and the resulting precipitate collected to give 37 g (80%) off-white solid. ^{1}H NMR: 10.68 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 4.11 (q, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 1.23 (m, 6 H); *m/z*: 372.

Intermediate 236

Ethyl 7-bromo-4-chloro-6-methoxyquinoline-3-carboxylate

A mixture of ethyl 7-bromo-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate (Intermediate 237; 4.0 g, 11.6 mmol) and phosphorous oxychloride (80 mL) was heated at reflux for 2.5 hours. The solution was cooled, and poured carefully onto ice (800 g) with stirring. The mixture was carefully neutralized with 2N NaOH, and the resulting precipitate was filtered, washed with water and dried to give 3.8 g white solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 9.00 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 4.43 (q, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H).

Intermediate 237

Ethyl 7-bromo-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate

A solution of diethyl {[(3-bromo-4-methoxyphenyl)amino]methylene}malonate (Intermediate 238; 10 g, 0.027 mol) in warm diphenyl ether (100 mL) was added dropwise

over 15 minutes to refluxing diphenyl ether (100 mL). After 3 hours, the reaction mixture was cooled, and petroleum ether (120 mL) was added to the solid material, which was filtered and washed with hexane to give 8 g white solid. ^{1}H NMR: 8.54 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 1.28 (t, 3 H).

Intermediate 238

Diethyl {[(3-bromo-4-methoxyphenyl)amino]methylene}malonate

A solution of 3-bromo-4-methoxyaniline (Intermediate 239; 8.3 g, 40.9 mmol) and diethyl ethoxymethylenemalonate (8.85 mL, 44.2 mmol) in CH_3CN (60 mL) was stirred for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure. Recrystallization of the residue from hexane gave 11 g white solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 10.98 (d, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.29 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 1.37 (m, 6 H).

Intermediate 239

3-Bromo-4-methoxyaniline

The title compound was prepared according to the procedure in Liu Y.-Y. and Munich, M., *J. Label Compd Radiopharm.*, 18 (1981), 791-797.

Intermediate 240

Ethyl 6-bromo-4-chloro-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate

Preparation a)

A mixture of ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate (Intermediate 241; 16.8 g, 49 mmol) and phosphorous oxychloride (40 mL) was heated at reflux for 16 hours. The solution was cooled, and poured carefully into ice water (~500 mL) with stirring. The resulting solid was filtered, washed with water and dried to give 17.1 g of a light brown solid. ^{1}H NMR: 9.13 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 4.39 (m, 4 H), 1.46 (t, 3 H), 1.38 (t, 3 H).

Alternative preparation b)

To a solution of diethyl {[(4-bromo-3-ethoxyphenyl)amino]methyl}malonate (Intermediate 242; 52.9 g, 0.137 mol) in toluene (125 ml) was added $POCl_3$ (209.9 g, 125 mL, 1.37 mol). The reaction mixture was stirred at 110°C for 48 hours, cooled and concentrated

under reduced pressure. The residue was carefully treated with sat. $NaHCO_3$ solution until no more gas was evolved, and the resulting solid was filtered, washed with sat. $NaHCO_3$ and water, and then slurried in hot MeOH (~200 mL), cooled and filtered to give 42 g of an orange solid.

Alternative preparation c)

Triethylamine (12.8 kg, 126 mol) was added to a suspension of 4-bromo-3-ethoxyaniline hydrochloride (29.94 kg, 118 mol) in toluene (119 L) and water (60 L) at ambient temperature. The suspension was stirred until a solution was obtained. The biphasic mixture was filtered through diatomaceous earth (4 kg) washing the cake with toluene (10 L) and the aqueous layer separated and discarded. Toluene was distilled out (13 L) to dry the mixture. Diethylethoxymethylene malonate (25.60 kg, 118 mol) was added slowly to the toluene solution at 70-80 °C, at a rate that maintained gentle reflux. Toluene and ethanol (70 L) were distilled out under reduced pressure (400 mbar, 85 °C). The reaction temperature was reduced to 60 °C and the reaction analysed by HPLC. Phosphorous oxychloride (45.6 kg, 297 mol) added over 45 minutes. The reaction was heated to 110 °C over 2 hours and held for at least 5 hours. The reaction was cooled to 70 °C and analysed by HPLC. Phosphorous oxychloride and toluene (50 L) were removed by distillation at reduced pressure (100-150 mbar, 50-67 °C). Toluene (40 L) was added and the mixture redistilled (40 L of distillate collected). Tetrahydrofuran (THF) (36 L) was added and the resulting mixture cooled to 20-25 °C. The resulting red solution was added slowly (over ~50 minutes to control gas evolution) to a mixture of potassium bicarbonate (99 kg, 989 mol) in water (296 L) at ambient temperature. The reaction mixture was washed with further THF (3.6 L). The resulting suspension was stirred for 1 hour before isolating on a centrifuge. The wet product was slurried in ethanol (119 L) and heated to 70 °C. The slurry was cooled to ambient temperature and the product collected by centrifuge, washed with ethanol (40 L) and dried under reduced pressure (30 °C at 2 mbar) to give the title compound (30.8 kg, 86 mol, 73%).

Intermediate 241

Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate

A solution of diethyl {[(4-bromo-3-ethoxyphenyl)amino]methyl}malonate (Intermediate 242; 25 g, 64 mmol) in warm diphenyl ether (150 mL) was added dropwise over 15 minutes to refluxing diphenyl ether (~250 mL). After 3 hours the reaction mixture

was cooled, and hexane (~250 mL) added to the solid, which was filtered to give 16.8 g of a white crystalline solid, used without further purification.

Intermediate 242

Diethyl {[(4-bromo-3-ethoxyphenyl)amino]methyl}malonate

A solution of 4-bromo-3-ethoxyaniline (21 g, 0.1 mol) and diethyl ethoxymethylenemalonate (19 mL, 0.1 mol) in CH_3CN (150 mL) was stirred for 2 hours and then heated to 75°C for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue recrystallized from hexane to give 25 g of white solid, which was used without further purification.

Intermediate 243

Ethyl 6-bromo-4-chloro-7-fluoroquinoline-3-carboxylate and ethyl 6-bromo-4-chloro-5-fluoroquinoline-3-carboxylate

A mixture of ethyl 6-bromo-7-fluoro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylate and ethyl 6-bromo-5-fluoro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylate (Intermediate 244; 3.2 g, 10.19 mmol) was stirred in refluxing phosphorous oxychloride (4.6 ml, 50.96 mmol) for 3 hours. After cooling, the mixture was concentrated under reduced pressure, and CH_3CN (10 mL) was added. The mixture was poured slowly into $NaHCO_3$ solution and the resulting slurry extracted with EtOAc. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, concentrated under reduced pressure, and the residue purified by column chromatography (EtOAc/hexanes gradient) to give 0.15 g (4.7%) of ethyl 6-bromo-4-chloro-5-fluoroquinoline-3-carboxylate. ^{1}H NMR: 9.17 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 4.48 (q, 2 H), 1.40 (t, 3 H); *m/z*: 334, and 1.4 g (44%) of ethyl 6-bromo-7-fluoro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylate ^{1}H NMR: 9.11 (s, 1 H), 8.22 (t, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 4.48 (q, 2 H), 1.40 (t, 3 H); *m/z*: 334.

Intermediate 244

Ethyl 6-bromo-7-fluoro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylate and ethyl 6-bromo-5-fluoro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylate

A solution of diethyl {[(4-bromo-3-fluorophenyl)amino]methylene}malonate (Intermediate 245; 6.00 g, 16.66 mmol) and diphenyl ether (10 mL) was heated to 250°C for 40 minutes. After cooling, hexane (10 mL) was added, and the resulting precipitate filtered

and washed with acetone (20 mL), to give 3.2 g (61%) of a light brown solid, an insoluble mixture of isomers.

Intermediate 245

Diethyl {[(4-bromo-3-fluorophenyl)amino]methylene}malonate

A solution of 4-bromo-3-fluoroaniline (5.00 g, 28.3 mmol) and diethyl ethoxymethylenemalonate (5.7 mL, 28.4 mmol) in CH_3CN (15 mL) was stirred for 6 days. The reaction mixture was filtered to give 6.2 grams (65 %) of a white solid. ^{1}H NMR: 10.65 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 7.67 (t, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 4.18 (m, 4 H), 1.29 (m, 6 H).

Intermediate 246

Ethyl 7-bromo-4-chloro-6-ethoxyquinoline-3-carboxylate

A suspension of ethyl 7-bromo-6-ethoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate (Intermediate 247; 21 g, 0.06 mol) in phosphorous oxychloride was heated under reflux for 2.5 hours. After cooling, the reaction mixture was poured carefully into 2 L of ice water and neutralized with concentrated aqueous ammonia. The precipitate was collected, washed with water, dried, and recrystallized from EtOAc to give 17 g of an off-white solid. ^{1}H NMR: 9.01 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 4.43 (q, 2 H), 4.34 (q, 2 H), 1.48 (t, 3 H), 1.38 (t, 3 H); *m/z*: 359.

Intermediate 247

Ethyl 7-bromo-6-ethoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate

A solution of diethyl {[(3-bromo-4-ethoxyphenyl)amino]methylene}malonate (Intermediate 248; 33 g, 0.085 mol) in warm diphenyl ether (200 mL) was added dropwise over 30 minutes to refluxing diphenyl ether (400 mL). After 3 hours at reflux, the reaction was cooled. To the resulting gelatinous solid was added hexane, cyclohexane, and petroleum ether (~150 mL of each) and the mixture filtered. The crude material was triturated with hot hexane for 20 minutes to give 21g of a solid. ^{1}H NMR: 12.26 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 4.21 (m, 4 H), 1.41 (t, 3 H), 1.28 (t, 3 H); *m/z*: 342.

Intermediate 248

Diethyl {[(3-bromo-4-ethoxyphenyl)amino]methylene}malonate

A solution of (3-bromo-4-ethoxyphenyl)amine (Intermediate 249; 22 g, 0.1 mol) and diethylethoxymethylene malonate (23 mL, 0.11 mol) in acetonitrile (150 mL) was stirred for 2 hours. The precipitate was collected and recrystallized/triturated with hexane to give 33 g of a solid, used without further purification. ^{1}H NMR (MeOD): 8.42 (s, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.29 (q, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 4.11 (q, 2 H), 1.44 (t, 3 H), 1.34 (m, 6 H); *m/z*: 384.

Intermediate 249

(3-Bromo-4-ethoxyphenyl)amine

To a stirred suspension of 2-bromo-1-ethoxy-4-nitrobenzene (Intermediate 250; 27 g, 0.11 mol), iron powder (50 g, 0.89 mol), and 50% aqueous ethanol (200 mL), was added dropwise over 30 minutes a solution of concentrated HCl (2 mL) in 50% aqueous ethanol (20 mL). Heating was applied after half the acidic solution was added to initiate the reaction. Thereafter, the reaction mixture was kept at reflux by adjusting the rate of addition of the acid. Reflux was maintained for 1.5 hours subsequent to the acid addition via external heating mantle. The reaction mixture was filtered hot through a bed of diatomaceous earth. After cooling, the aqueous filtrate was extracted with chloroform (2 x 300 mL) and EtOAc (2 x 300 mL). The organic extracts were combined, dried (Na_2SO_4), and concentrated under reduced pressure to give 22 g of a solid. ^{1}H NMR: 6.82 (m, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 3.91 (q, 2 H), 1.28 (t, 3 H); *m/z*: 216.

Intermediate 250

2-Bromo-1-ethoxy-4-nitrobenzene

A mixture of iodoethane, (22.2 mL, 0.28 mol), 2-bromo-4-nitrophenol (Intermediate 251; 24 g, 0.11 mol) and potassium carbonate (30.6 g, 0.22 mol) in DMF (200 mL) was stirred for 18 hours. The reaction mixture was poured into ice water (2 L) and extracted with EtOAc (3 x 300 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure to give 27.1 g of a solid, used without further purification. ^{1}H NMR: 8.42 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 4.28 (q, 2 H), 1.41 (t, 3 H).

Intermediate 251

2-Bromo-4-nitrophenol

A mixture of 4-nitrophenol (50 g, 0.36 mol), acetic acid (400 mL), and bromine (27 mL, 0.52 mol) was stirred for 18 hours. Excess solvent was removed under reduced pressure and the residue was crystallized from dichloromethane/hexane to give 60 g of a solid, used without further purification. ^{1}H NMR (MeOD): 8.40 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.02 (d, 1 H); *m/z*: 216.

Intermediate 252

1-Ethyl-1,4-diazepane

A mixture of *tert*-butyl 4-ethyl-1,4-diazepane-1-carboxylate (Intermediate 253; 700 mg, 3.07 mmol) in 2M HCl in ether (10 mL) was stirred at room temperature for 2 hours. The white solid was filtered, washed with diethyl ether. The solid was dissolved in 20 ml of MeOH, about 2 g of MP-carbonate (3.1 mmol/g) was added to the solution. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, filtered, washed with MeOH, and the filtrate was concentrated to give 390 mg light yellow oil. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): 3.00 (m, 6 H), 2.75 (m, 2 H), 2.62 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 1.10 (t, 3 H); *m/z*: 128.

Intermediate 253

tert-Butyl 4-ethyl-1,4-diazepane-1-carboxylate

A mixture of *tert*-butyl 1,4-diazepane-1-carboxylate (3 g, 15 mmol), iodoethane (3.51 g, 22.5 mmol) and potassium carbonate (4.14 g, 30 mmol) in acetonitrile (15 ml) was heated to reflux for 20 hours. The reaction mixture was cooled and filtered, washing with dichloromethane. The filtrate was concentrated and the residue purified with an ISCO chromatography system to give 700 mg oil. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): 3.60 (m, 4 H), 2.70 (m, 6 H), 1.95 (m, 2 H), 1.61 (s, 9 H), 1.20 (t, 3 H); *m/z*: 228.

Intermediate 254

Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-isopropoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate

A solution of ethyl 4-chloro-7-isopropoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate (Intermediate 266; 0.25 g, 0.64 mmol), 2,4-difluoroaniline (0.22 mL, 1.91 mmol), and glacial acetic acid (0.1 mL) in EtOAc (5 mL) was heated at 77°C for 16 hours. The

reaction mixture was cooled, $NaHCO_3$ solution (3 mL) was added, and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 3 mL). The combined organic extracts were concentrated, and the residue purified by column chromatography (hexanes/EtOAc) to give 80 mg (53%) of a yellow solid. ^{1}H NMR: 9.69 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 4.39 (q, 2 H), 2.75 (s, 4 H), 2.37 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 1.34 (d, 6 H), 1.28 (t, 3 H); *m/z*: 485.

Intermediates 255-265

The following compounds were prepared by a method similar to Intermediate 254

Int	Compound	M/z	SM
255	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-isopropoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	517	Intermediate 266
256	Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-isopropoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	501	Intermediate 266
257	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-isopropoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	517	Intermediate 266
258	Ethyl 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-isopropoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	501	Intermediate 266
259	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate	415	Intermediate 271
260	Ethyl 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate	432	Intermediate 271
261	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate	446	Intermediate 271
262	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate	427	Intermediate 274
263	Ethyl 4-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate		Intermediate 274
264	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate		Intermediate 274
265	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate		Intermediate 274

Intermediate 266

Ethyl 4-chloro-7-isopropoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate

A mixture of diethyl ({[3-isopropoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}methylene)malonate (Intermediate 267; 5.7 g, 13.6 mmol) and phosphorus oxychloride (12.4 g, 20.8 mmol) was heated at 108°C for 16 hours. The reaction mixture was cooled and concentrated under reduced pressure. The resulting dark oil was diluted with acetonitrile (20 mL), added to a stirred solution of $NaHCO_3$, and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. Hexanes (30 mL) was added and after 15 minutes of sonication, the mixture was filtered to give 3.1 g (58%) of a brown solid. ^{1}H NMR: 8.89 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 4.91 (m, 1 H), 4.39 (q, 2 H), 3.16 (s, 4 H), 2.50 (s, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 1.37 (m, 9 H); *m/z*: 392.

Intermediate 267

Diethyl ({[3-isopropoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}methylene)malonate

A solution of [3-isopropoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amine (Intermediate 268; 5.0 g, 21.5 mmol) and diethyl ethoxymethylenemalonate (4.65 mL, 23.24 mL) in acetonitrile (20 mL) was stirred for 16 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified via column chromatography (hexanes/EtOAc) to give 6.7 g (74%) of a dark viscous oil. ^{1}H NMR: 10.68 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.84 (s, 2 H), 4.65 (m, 1 H), 4.21-4.00 (m, 4 H), 2.93 (s, 4 H), 2.42 (s, 4 H), 1.27-1.16 (m, 12 H).

Intermediate 268

[3-Isopropoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amine

1-(2-Isopropoxy-4-nitrophenyl)-4-methylpiperazine (Intermediate 269; 6.0 g, 21.5 mmol) and 10% palladium on carbon (0.6 g) in MeOH (30 ml) was stirred under hydrogen gas (50 psi) for 1 hour, then filtered through a pad of diatomaceous earth. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give 5.01 g (94%) of a brown oil. ^{1}H NMR: 6.59 (d, 1 H), 6.18 (d, 1 H), 6.08 (dd, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 2.79 (s, 4 H), 2.39 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 1.21 (d, 6 H).

Intermediate 269

1-(2-Isopropoxy-4-nitrophenyl)-4-methylpiperazine

A mixture of 1-chloro-2-isopropoxy-4-nitrobenzene (Intermediate 270; 5.0 g, 23.2 mmol), 1-methyl piperazine (3.09 mL, 27.82 mmol), and potassium carbonate (3.99 g, 23.19 mmol) in DMF (10 mL) was heated at 135°C for 16 hours. The reaction mixture was cooled, added to water (200 mL) and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure to give 6.0 grams (93%) of a red solid. ^{1}H NMR: 7.80 (dd, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.0 (d, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 3.20 (m, 4 H), 2.44 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 1.32 (d, 6 H); *m/z*: 280.

Intermediate 270

1-Chloro-2-isopropoxy-4-nitrobenzene

A mixture of 2-chloro-5-nitrophenol (10.0 g, 57.6 mmol), 2-iodopropane (6.79 mL, 69.1 mmol), caesium carbonate (1.87g, 5.76 mmol), and potassium carbonate (9.93g, 57.6 mmol) in DMF (50 mL) was heated at 35°C for 24 hours. The reaction mixture was cooled, added to water (200 mL) and extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure to give 12.1 grams (97%) of a red solid. ^{1}H NMR: 7.88 (d, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 4.87 (m, 1 H), 1.32 (d, 6 H).

Intermediate 271

Ethyl 4-chloro-6-morpholinoquinoline-3-carboxylate

Ethyl 4-hydroxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate (Intermediate 272; 2.2 g, 7.28 mmol) was stirred in refluxing phosphorous oxychloride (6.6 ml, 72.8 mmol) for 3 hours. After cooling, the mixture was concentrated under reduced pressure, and CH_3CN (20 mL) added. This mixture was poured slowly into $NaHCO_3$ solution (150 mL) and the resulting slurry was extracted with EtOAc. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated, and the residue purified by column chromatography (EtOAc/hexanes gradient) to give 1.8 g (77%) white solid. ^{1}H NMR: 8.86 (s, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 4.45 (q, 2 H), 3.82 (s, 4 H), 3.38 (s, 4 H), 1.38 (t, 3 H); *m/z*: 321.

Intermediate 272

Ethyl 4-hydroxy-6-morpholin-4-ylquinoline-3-carboxylate

A solution of diethyl {[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]methylene}malonate (Intermediate 273; 5.00 g, 14.35 mmol) in diphenyl ether (30 mL) was heated to 250°C for 2 hours. After cooling, hexane (20 mL) was added, and the resulting precipitate filtered and washed with acetone (20 mL) to give 2.4 g (55%) of a light brown solid. ^{1}H NMR: 12.21 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 4.21 (m, 2 H), 3.78 (s, 4 H), 3.17 (s, 4 H), 1.27 (t, 3 H); *m/z*: 303.

Intermediate 273

Diethyl {[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]methylene}malonate

A solution of 4-(4-aminophenyl)morpholine (5.00 g, 28.1 mmol) and diethyl ethoxymethylenemalonate (6.1 mL, 30.5 mmol) in CH_3CN (10 mL) was stirred for 24 hours. The reaction mixture was added to EtOAc (50 mL), washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated. Hexanes (50 ml) were added to the residue and after 30 minutes sonicaton, the resulting slurry was filtered to give 7.2 g (74 %) of a brown solid. ^{1}H NMR: 10.75 (d, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 6.98 (d, 2 H), 4.22 (m, 4 H), 3.73 (s, 4 H), 3.08 (s, 4 H), 1.25 (m, 6 H).

Intermediate 274

Ethyl 4-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate

Ethyl 4-hydroxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate (Intermediate 275; 0.5 g, 1.5 mmol) was stirred in refluxing phosphorous oxychloride (1.5 ml, 15.9 mmol) for 3 hours. After cooling, the mixture was concentrated under reduced pressure, and dichloromethane (10 mL) added. This mixture was poured slowly into $NaHCO_3$ solution (50 mL) and the resulting slurry extracted with EtOAc. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated, and the residue taken up in hexane and filtered to give 0.4 g (76%) black solid. ^{1}H NMR: 8.84 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.45 (q, 2 H), 3.40 (m, 4 H), 2.47 (m, 4 H), 2.25 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H); *m/z*: 334.

Intermediate 275

Ethyl 4-hydroxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate

A solution of diethyl ({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}methylene)malonate (Intermediate 276; 5.00 g, 13.8 mmol) in diphenyl ether (30 mL) was heated to 250°C for 2 hours. After cooling, hexane (20 mL) was added, and the resulting precipitate was filtered and washed with acetone (20 mL) to give 0.52 g (10%) of a light brown solid. ^{1}H NMR: 12.19 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 4.23 (m, 2 H), 3.19 (m, 4 H), 2.47 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 1.27 (t, 3 H).

Intermediate 276

Diethyl ({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}methylene)malonate

A solution of 4-(4-methylpiperazino)aniline (3.0 g, 15.7 mmol) and diethyl ethoxymethylenemalonate (3.4 mL, 16.9 mmol) in CH_3CN (10 mL) was stirred for 24 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, hexane (30 ml) was added to the residue, and the resulting slurry was filtered to give 5.0 g (88 %) of a brown solid. ^{1}H NMR: 10.74 (d, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 7.24 (d, 2 H), 6.97 (d, 2 H), 4.14 (m, 4 H), 3.11 (m, 4 H), 2.44 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 1.25 (m, 6 H).

Intermediate 277

Ethyl 4-chloro-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate

A mixture of diethyl ({[3-(2-methoxyethoxy)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}methylene)malonate (Intermediate 278; 6.6 g, 15.15 mmol) and phosphorus oxychloride (23.24 g, 151.5 mmol) was heated at 110°C for 16 hours. The reaction mixture was cooled and concentrated under reduced pressure. The resulting dark oil was diluted with CH_3CN (20 mL) and added to a stirred solution of $NaHCO_3$. The resulting mixture was extracted with dichloromethane (3 x 25 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified via silica chromatography (EtOAc) to give 1.25 g (20%) of a pale yellow powder. ^{1}H NMR: 8.92 (s, 1 H), 7.48 (s, 2 H), 4.41 (q, 2 H), 4.39 (q, 2 H), 4.34 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.22 (m, 4 H), 2.53 (s, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 1.37 (t, 3 H); *m/z*: 408.

Intermediate 278

Diethyl ({[3-(2-methoxyethoxy)-4-(4-methylpiperazin-1 yl)phenyl]amino}methylene)malonate

1-[2-(2-Methoxyethoxy)-4-nitrophenyl]-4-methylpiperazine (Intermediate 279; 7.0 g, 23.70 mmol), 10% palladium on carbon (0.7g), and MeOH (20 ml) were combined under a nitrogen atmosphere. The nitrogen atmosphere was removed and 50 psi of hydrogen gas was applied for 1 hour while shaking the reaction vessel. The hydrogen gas was removed, and replaced with nitrogen gas. Diethyl ethoxymethylenemalonate (4.84 mL, 24.18 mmol) was added, and the resulting mixture was allowed to stand for 16 hours. The resulting black slurry was filtered through a pad of diatomaceous earth, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified via silica chromatography (EtOAc) to give 6.6 grams (64%) of a yellow oil. ^{1}H NMR: 6.59 (d, 1 H), 6.18 (d, 1 H), 6.08 (dd, 1 H), 4.65 (s, 2 H), (s, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 2.79 (s, 4 H), 2.39 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H); *m/z*: 436.

Intermediate 279

1-[2-(2-Methoxyethoxy)-4-nitrophenyl]-4-methylpiperazine

To a solution of 1-chloro-2-(2-methoxyethoxy)-4-nitrobenzene (Intermediate 280; 5.0 g, 23.19 mmol) in DMF (10 mL) at 60°C was added *N*-methyl piperazine (3.09 mL, 27.82 mmol). After heating at 130°C for 26 hours, the reaction mixture was cooled and added to $NaHCO_3$ solution (50 mL). The mixture was extracted with EtOAc (3 x 100 mL), and the combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure to give 6.1 grams (92.6%) of a red solid. ^{1}H NMR: 7.80 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.0 (d, 1 H), 4.21 (m, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.24 (m, 4 H), 2.44 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H); *m/z*: 296.

Intermediate 280

1-Chloro-2-(2-methoxyethoxy)-4-nitrobenzene

A solution of 2-chloro-5-nitrophenol (10.0 g, 57.62 mmol), 1-bromo-2-methoxyethane (8.4 mL, 69.14 mmol), and potassium carbonate (11.92g, 69.14 mmol) in DMF (40 mL) was heated at 40°C for 48 hours. The reaction mixture was cooled and added to $NaHCO_3$ solution (100 mL) and dichloromethane (100 mL). The resulting mixture was extracted with dichloromethane (3 x 100 mL). The combined organic extracts were dried with (Na_2SO_4),

filtered, and concentrated under reduced pressure to give a red solid. The red solid was filtered through a pad of silica gel, eluting with a 9:1 ratio of hexanes:EtOAc. The filtrate was concentrated to give 10.3 g (77%) of a red-orange crystalline solid. ^{1}H NMR: 7.92 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 4.35 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H).

Intermediate 281

Ethyl 4,6-dichloro-7-(2-methoxyethoxy)quinoline-3-carboxylate

A solution of ethyl 6-chloro-4-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)quinoline-3-carboxylate (Intermediate 282; 6.7 g, 20.56 mmol), thionyl chloride (4.5 mL, 61.69 mmol), and DMF (1 drop) in CH_3CN (25 mL) was heated at 60°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and added slowly to $NaHCO_3$ solution (100 mL). The resulting slurry was extracted with EtOAc (3 x 100 mL), the organic extracts were combined and dried (Na_2SO_4). Purification of the residue via silica chromatography (hexanes/EtOAc gradient) gave 5.5 g (78%) of a white solid. ^{1}H NMR: 9.10 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 4.44 (m, 4 H), 3.81 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H).

Intermediate 282

Ethyl 6-chloro-4-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)quinoline-3-carboxylate

To a solution of Dowtherm A (25 mL) at 250°C, was added diethyl ({[4-chloro-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]amino}methylene)malonate (Intermediate 283; 12.7 g, 34.16 mmol) and heating continued for 1 hour. The reaction vessel was cooled, hexanes (100 mL) was added and the resulting slurry was filtered and dried to give 10.5 g (94%) of an insoluble grey solid.

Intermediate 283

Diethyl ({[4-chloro-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]amino}methylene)malonate

A mixture of 1-chloro-2-(2-methoxyethoxy)-4-nitrobenzene (Intermediate 280; 10.3 g, 44.47 mmol), 5% platinum on carbon (1.0g), and zinc(II)iodide (2.84 g, 8,89 mmol) in EtOAc (40 ml) under nitrogen was evacuated to hydrogen (1 atm) and stirred for 24 hours. The hydrogen was replaced with nitrogen, and diethyl ethoxymethylenemalonate (9.07 mL, 24.18 mmol) and Na_2SO_4 (1 g) were added. After 16 hours, the resulting black slurry was filtered through a pad of diatomaceous earth, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified via silica chromatography (hexanes/EtOAc gradient)

to give 12.7 grams (77%) of an off-white powder. ^{1}H NMR: 10.70 (d, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.24 (m, 6 H), 3.72 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 1.28 (m, 6 H); *m/z*: 372.

Intermediate 284

Ethyl 7-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethoxy)-4-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylate

A solution of diethyl ({[3-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethoxy)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}methylene)malonate (Intermediate 285; 2.0 g, 3.73 mmol), triethylamine (9.05 g, 89.59 mmol) and phosphorus oxychloride (1.14 g, 7.47 mmol) in toluene (10 mL) was heated at 100°C for 24 hours. The reaction mixture was cooled, acetonitrile (10 mL) was added, and the resulting mixture was added to $NaHCO_3$ solution. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified via silica chromatography (EtOAc/MeOH gradient) to give 0.545 g (29%) of a pale yellow solid. ^{1}H NMR: 8.84 (s, 1 H), 7.40 (s, 2 H), 4.32 (q, 2 H), 4.22 (m, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 3.16 (s, 4 H), 2.45 (s, 4 H), 1.28 (t, 3 H), 0.79 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H); *m/z*: 508.

Intermediate 285

Diethyl ({[3-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethoxy)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}methylene)malonate

A mixture of 1-[2-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethoxy)-4-nitrophenyl]-4-methylpiperazine (Intermediate 286; 1.5 g, 3.79 mmol) and 10% palladium on carbon (0.4g) in EtOAc (10 ml) under nitrogen was evacuated to hydrogen (1 atm) and stirred for 16 hours. The hydrogen gas was removed, and replaced with nitrogen gas. Diethyl ethoxymethylenemalonate (0.774 mL, 3.87 mmol) was added, and after stirring for 24 hours, the resulting black slurry was filtered through a pad of diatomaceous earth. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give 2.0 g (99%) of a white solid. ^{1}H NMR: 10.72 (d, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.86 (s, 2 H), 4.23-4.10 (m, 6 H), 3.92 (m, 2 H), 2.97 (m, 4 H), 2.43 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.25 (m, 6 H), 0.86 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H); *m/z*: 536.

Intermediate 286

1-[2-(2-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethoxy)-4-nitrophenyl]-4-methylpiperazine

A solution of *tert*-butyl[2-(2-chloro-5-nitrophenoxy)ethoxy]dimethylsilane (Intermediate 287; 6.0 g, 18.08 mmol) and *N*-methylpiperazine (4.41 mL, 39.77 mmol) in DMF (10 mL) was heated at 100°C for 3 days. After cooling, water (20 mL) was added, the mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated, and the residue purified via silica chromatography (hexanes/EtOAc gradient) to give 5.0 g (70 %) of a yellow solid. ^{1}H NMR: 7.84 (dd, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.17 (m, 2 H), 3.96 (m, 2 H), 3.26 (m, 4 H), 2.45 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H); *m/z*: 396.

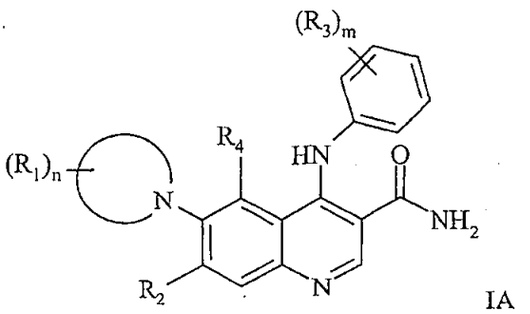
Intermediate 287

tert-Butyl[2-(2-chloro-5-nitrophenoxy)ethoxy]dimethylsilane

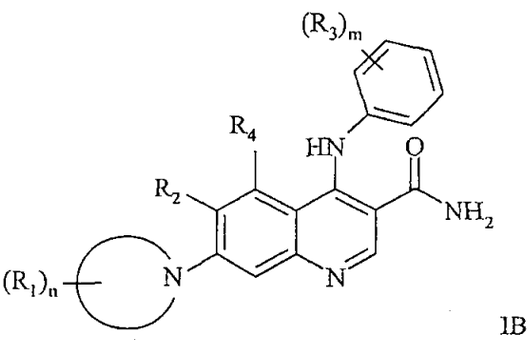
A mixture of 2-chloro-5-nitrophenol (6.0 g, 34.57 mmol), (2-bromoethoxy)-*tert*-butyldimethylsilane (8.6 mL, 41.5 mmol) and potassium carbonate (7.15 g, 41.5 mmol), in DMF (40 mL) was heated at 40°C for 4 days. The reaction mixture was filtered. Brine (200 mL) was added, and the mixture was extracted with EtOAc (3x 50 mL). The combined organic extracts were concentrated, and the residue purified by silica chromatography (hexanes/EtOAc gradient) to give 6.5 g (57%) of a white solid. ^{1}H NMR: 7.94 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 4.325 (m, 2 H), 3.96 (m, 2 H), 0.82 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H).

What is claimed is:

1. A compound of formula IA or IB:

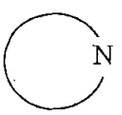


IA



IB

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:



is a 3-10 membered, nitrogen linked, heterocycle or heteroaryl; wherein if said heterocycle or heteroaryl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R_5;

R_1 at each occurrence is independently halo, hydroxy, nitro, formyl, cyano, $-CO_2H$, -SH, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_6)alkoxy, $-OC(O)-(C_1-C_6)$alkyl, $-C(O)-(C_1-C_6)$alkyl, $-CO_2(C_1-C_6)$alkyl, -NR'R", -NR'-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylS(O)$_a$- wherein a is 0 to 2, -NR'-C(O)-O(C_1-C_6)alkyl, -NR'-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, -NR'-C(O)NR'R", $-SO_2$-NR'R",-C(O)-NR'R", carbocyclyl, heterocyclo, heteroaryl or oxo;

R_2 is hydrogen, halo, hydroxy, nitro, formyl, $-CO_2H$, -SH, cyano, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, -O-(C_3-C_6)cycloalkyl, $-OC(O)-(C_1-C_6)$alkyl, $-C(O)-(C_1-C_6)$alkyl, $-CO_2(C_1-C_6)$alkyl, -NR'R", -NR'-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylS(O)$_a$- wherein a is 0 to 2, -NR'-C(O)-O(C_1-C_6)alkyl,

-NR'-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, -NR'-C(O)NR'R", -SO_2-NR'R", -C(O)-NR'R", -OC(O)-NR'R", carbocyclyl, heterocyclo, heteroaryl or (C_1-C_6)alkoxy;

R_3 at each occurrence is independently halo, nitro, formyl, cyano, hydroxy, -NR'R", -CO_2H, -C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -CO_2(C_1-C_6)alkyl, -C(O)-NR'R", -NR'-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -NR'-C(O)NR'R", -NR'-C(O)-O(C_1-C_6)alkyl, -O-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -SH, -SO_2-NR'R", (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl$S(O)_a$- wherein a is 0 to 2, -NR'-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, carbocyclyl, heterocyclo, or heteroaryl, wherein if said heterocyclo or heteroaryl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by (C_1-C_6)alkyl; or

two R_3 groups on adjacent carbons may optionally form a 5- or 6-membered saturated, partially unsaturated, unsaturated and/or aromatic ring optionally containing 0, 1, or 2 heteroatoms selected from S, O, or NR_a wherein R_a is absent, H or (C_1-C_6)alkyl;

R_4 is hydrogen or halo;

m is 0-3; wherein the values of R_3 may be the same or different;

n is 0-3; wherein the values of R_1 may be the same or different;

p is independently 1 or 2 at each occurrence; and

R_5 is selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, -C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -$S(O)_p$(C_1-C_6)alkyl, -CO_2(C_1-C_6)alkyl, -C(O)-NR'R", benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

R' and **R"** independently at each occurrence are H, optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, or optionally substituted aryl, or taken together with the nitrogen to which they are attached form an optionally substituted 3-6 membered ring saturated or partially unsaturated containing 0 or 1 additional heteroatom selected from NR_a; wherein said optional substituents may be selected from one or more R_6;

R_6 may be independently (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, halo, nitro, cyano, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, -NR^xR^y, —$COOR^x$ or —$CONR^xR^y$; and

R^x and R^y are independently of each other hydrogen or (C_1-C_6)alkyl; and wherein each R_a, R_1, R_2, R_3 and R_5 may be optionally substituted on carbon by one or more formyl, -SH, azido, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, -OC(O)-(C_1-C_6)alkyl, -NR'R", -CO_2H, -C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -CO_2(C_1-C_6)alkyl, -C(O)-NR'R", -S-(C_1-C_6)alkyl, -SO_p-(C_1-C_6)alkyl, -SO_pNR'R", (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, -NR'-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, -NR'-C(O)-O(C_1-C_6)alkyl, -NR'-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, -NR'-C(O)NR'R", (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, or (C_1-C_6)alkoxy.

2. A compound of formula IA as claimed in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound of formula IB as claimed in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof as claimed in any one of claims 1-3 wherein:



is a 5-7 membered, nitrogen linked, heterocycle; wherein if said heterocycle contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R_5; wherein

R_5 is selected from $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl, $-C(O)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alkyl and $-CO_2(C_1\text{-}C_6)$alkyl; and

each R_5 may be optionally substituted on carbon by one or more cyano, hydroxy, $-OC(O)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alkyl, -NR'R", $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl or $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy; wherein

R' and R" independently at each occurrence are $(C_1\text{-}C_6)$alkyl.

5. A compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof as claimed in any one of claims 1-4 wherein R_1 at each occurrence is hydroxy, -NR'R" or oxo; wherein R' and R" independently at each occurrence are $(C_1\text{-}C_6)$alkyl.

6. A compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof as claimed in any one of claims 1-5 wherein n is 0 or 1.

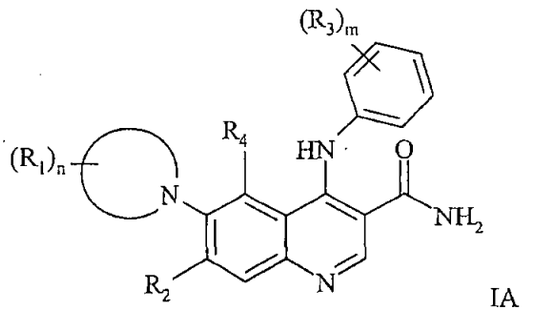
7. A compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof as claimed in any one of claims 1-6 wherein R_2 is hydrogen, halo or $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy; wherein R_2 may be optionally substituted on carbon by one or more $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy or hydroxy.

8. A compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof as claimed in any one of claims 1-7 wherein R_3 at each occurrence is independently halo, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl or $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy; wherein R_3 may be optionally substituted on carbon by halo.

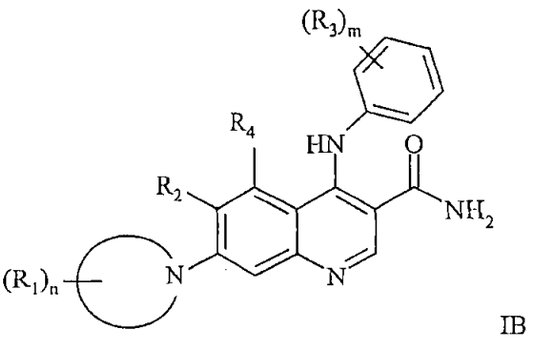
9. A compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof as claimed in any one of claims 1-8 wherein m is 1-3; wherein the values of R_3 may be the same or different.

10. A compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof as claimed in any one of claims 1-9 wherein R_4 is hydrogen or fluoro.

11. A compound of formula IA or IB:

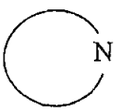


IA



IB

wherein:



is piperazin-1-yl, *N*-methylpiperazin-1-yl, *N*-ethylpiperazin-1-yl, *N*-isopropylpiperazin-1-yl, *N*-acetylpiperazin-1-yl, *N*-(2-hydroxyacetyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-dimethylaminoethyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-cyanoethyl)piperazin-1-yl, *N*-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, *N*-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl, *N*-(cyclopropyl)piperazin-1-yl, *N*-((R)-2-hydroxypropionyl)piperazin-1-yl, *N*-((S)-2-hydroxypropionyl)piperazin-1-yl, *N*-(*t*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl, *N*-(acetoxyacetyl)piperazin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholino, homopiperazin-1-yl, *N*-methylhomopiperazin-1-yl, *N*-ethylhomopiperazin-1-yl,

N-acetylhomopiperazin-1-yl, *N*-isopropylhomopiperazin-1-yl, *N*-cyclopropylhomopiperazin-1-yl and pyrrolidin-1-yl;

R_1 at each occurrence is hydroxy, $-NMe_2$ or oxo;

n is 0 or 1;

R_2 is hydrogen, fluoro, methoxy, ethoxy, 2-(methoxy)ethoxy, 2-hydroxyethoxy or isopropoxy;

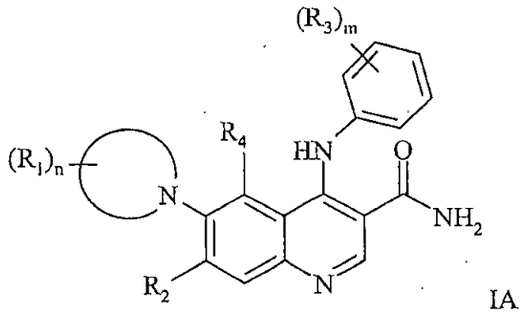
R_3 at each occurrence is independently fluoro, chloro, methyl, trifluoromethyl, ethyl, methoxy or trifluoromethoxy;

m is 1-3; wherein the values of R_3 may be the same or different;

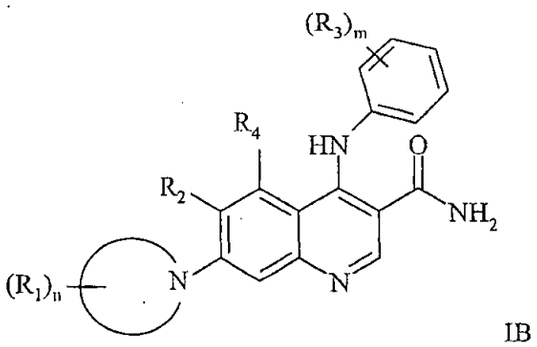
R_4 is hydrogen or fluoro;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. A compound of formula IA or IB:



IA



IB

selected from:

4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide;

4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide;

7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide;

4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide;

7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide;

7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide;

4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide;

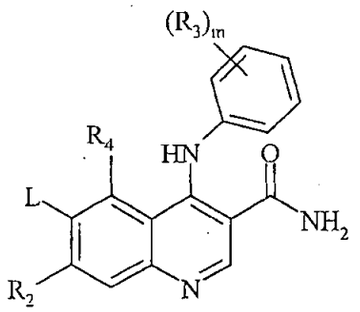
4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide;

4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carboxamide; and

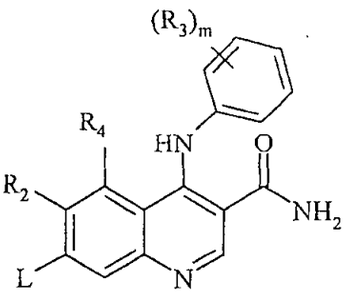
4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-(2-methoxyethoxy)quinoline-3-carboxamide.

13. A process for preparing a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1, which process, wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in claim 1, comprises of:

Process a) reacting a compound of formula IIA or IIB:

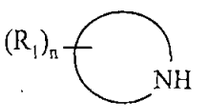


IIA



IIB

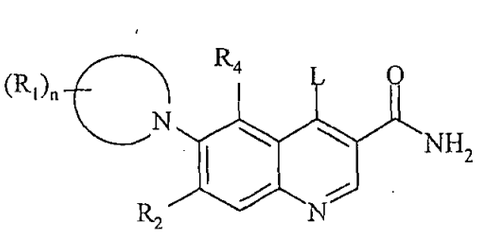
wherein L is a displaceable atom or group; with a compound of formula III:



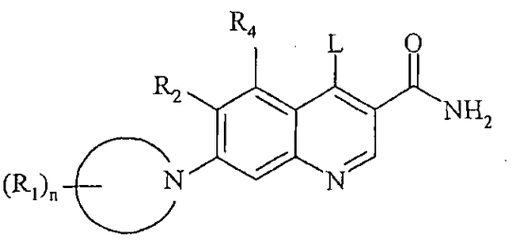
III

or

Process b) reacting a compound of formula IVA or IVB:

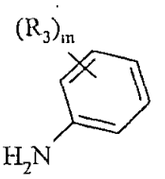


IVA



IVB

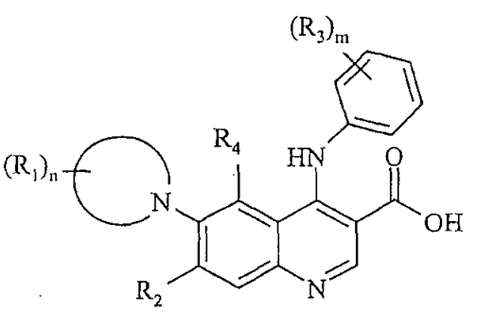
wherein L is a displaceable atom or group; with a compound of formula V:



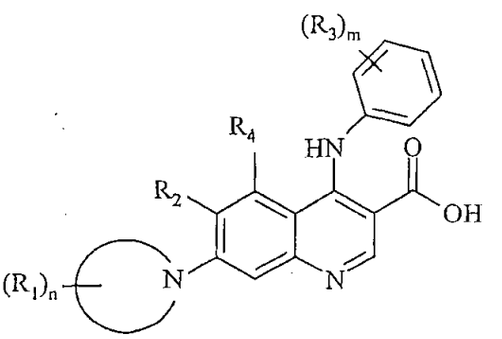
V

or

Process c) reacting a compound of formula VIA or VIB:



VIA

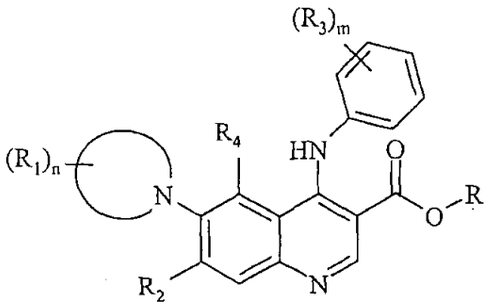


VIB

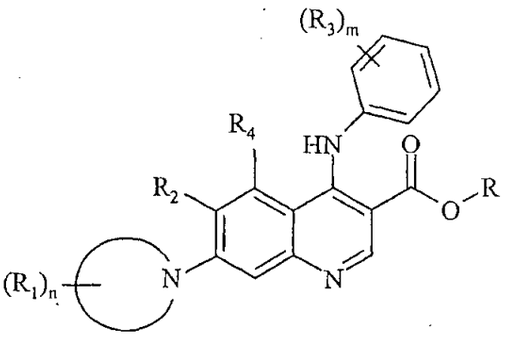
or an activated derivative thereof; with ammonia;

or

Process d) reacting a compound of formula VIIA or VIIB:



VIIA

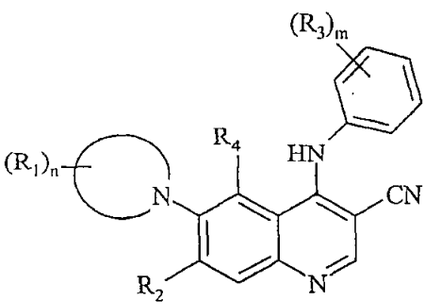


VIIB

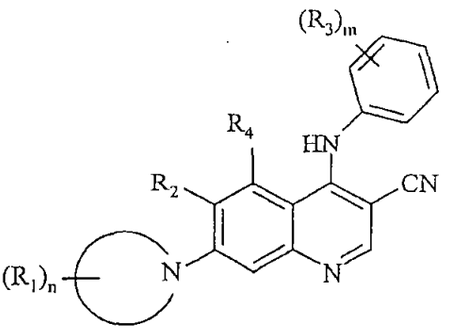
wherein R is (C_1-C_6)alkyl, in particular methyl and ethyl; with formamide and a base;

or

Process e) hydrolysis of a compound of formula VIIIA or VIIIB:



VIIIA



VIIIB

and thereafter if necessary:

i) converting a compound of the formula IA or IB into another compound of the formula IA or IB;

ii) removing any protecting groups;

iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

14. A pharmaceutical composition which comprises a compound of formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

15. A compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, for use as a medicament.

16. The use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in the manufacture of a medicament for use in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

17. The use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

18. The use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries.

19. The use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma.

20. The use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis.

21. A method for producing a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12.

22. A method for producing an anti-cancer effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12.

23. A method of treating melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12.

24. A method of treating breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12.

25. A method of treating tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis

and Langerhans cell histiocytosis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula IA or IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12.

26. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

27. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

28. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries in a warm-blooded animal such as man.

29. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma in a warm-blooded animal such as man.

30. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis in a warm-blooded animal such as man.

31. The use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

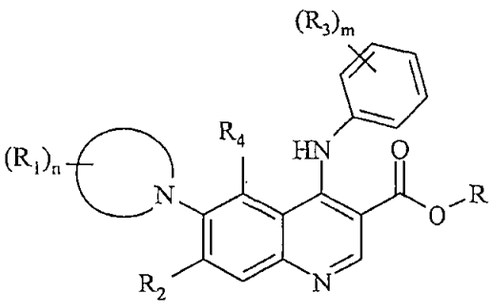
32. The use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

33. The use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries.

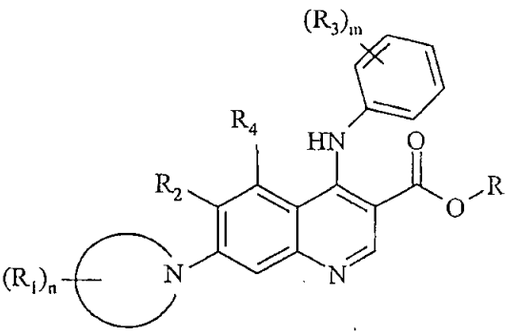
34. The use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma.

35. The use of a compound of the formula IA or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis.

36. A compound of formula VIIA and VIIB:



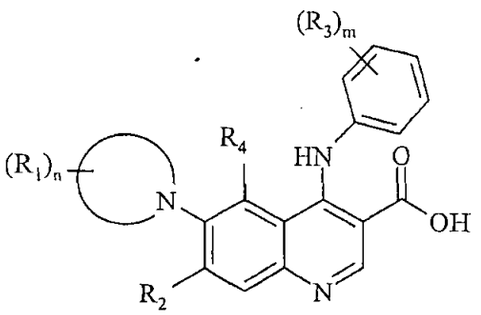
VIIA



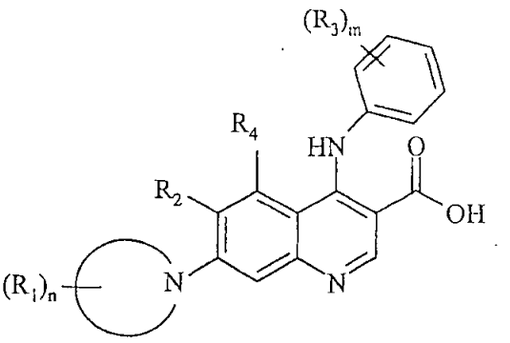
VIIB

wherein R is (C_1-C_6)alkyl and R_1-R_4, n and m are as defined in any one of claims 1-12.

37. A compound of formula VIA and VIB:



VIA



VIB

wherein R_1-R_4, n and m are as defined in any one of claims 1-12.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/001338

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D215/54 C07D401/04 A61K31/47 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 535 910 A1 (KIRIN BREWERY [JP]) 1 June 2005 (2005-06-01) claims 1,87	1-37
A	WO 95/15758 A (RHONE POULENC RORER PHARMA [US]; MYERS MICHAEL R [US]; SPADA ALFRED P) 15 June 1995 (1995-06-15) claims 1-3	1-37
A	WO 2005/034955 A (WYETH CORP [US]; WISSNER ALLAN [US]; RABINDRAN SRIDHAR KRISHNA [US]; T) 21 April 2005 (2005-04-21) claim 8	1-37
A	WO 02/092571 A (ASTRAZENECA AB [SE]; LARSSON JOAKIM [SE]; SJOE PETER [SE]) 21 November 2002 (2002-11-21) claim 1	1-37

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 August 2007	21/08/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bakboord, Joan

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/001338

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/075429 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; DAVID LAURENT [SE]; GUSTAFSSON JOERGEN [SE]; LAWI) 18 August 2005 (2005-08-18) claims 1,18	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/001338

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 21-25, 31-35
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 21-25 and 31-35 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2007/001338

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1535910 A1	01-06-2005	AU 2003235838 A1	17-11-2003
		WO 03093238 A1	13-11-2003
		US 2006235033 A1	19-10-2006
WO 9515758 A	15-06-1995	AT 289814 T	15-03-2005
		AU 1305095 A	27-06-1995
		DE 69434287 D1	07-04-2005
		DE 69434287 T2	06-04-2006
		EP 0871448 A1	21-10-1998
		ES 2236701 T3	16-07-2005
		MX PA94009601 A	24-02-2005
		PT 871448 T	31-05-2005
		SG 54172 A1	16-11-1998
WO 2005034955 A	21-04-2005	AU 2003304497 A1	27-04-2005
		BR PI0318503 A	12-09-2006
		CA 2537978 A1	21-04-2005
		EP 1670473 A1	21-06-2006
		MX PA06002846 A	14-06-2006
WO 02092571 A	21-11-2002	BG 108325 A	30-11-2004
		BR 0209431 A	03-08-2004
		CA 2446717 A1	21-11-2002
		CN 1507434 A	23-06-2004
		CZ 20033034 A3	16-06-2004
		EE 200300544 A	16-02-2004
		EP 1387830 A1	11-02-2004
		HU 0401339 A2	28-12-2004
		IS 7016 A	05-11-2003
		JP 2004533452 T	04-11-2004
		MX PA03010207 A	10-03-2004
		NZ 529302 A	27-08-2004
		PL 366766 A1	07-02-2005
		RU 2281940 C2	20-08-2006
		SK 13712003 A3	05-10-2004
		UA 76142 C2	15-01-2004
		US 2006173034 A1	03-08-2006
		US 2004248923 A1	09-12-2004
		ZA 200308350 A	27-01-2005
WO 2005075429 A1	18-08-2005	AR 047609 A1	25-01-2006
		CN 1942445 A	04-04-2007
		EP 1718615 A1	08-11-2006

105827/150

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Bureau International

(43) Fecha de publicación internacional
25 de Octubre de 2007 (25.10.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/119046 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 215/54 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/GB2007/001338

(22) Fecha de presentación internacional:
12 de Abril de 2007 (12.04.2007)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:
60/744,857 14 de Abril de 2006 (14.04.2006) US
60/865,090 9 de Noviembre de 2006 (09.11.2006) US

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados salvo US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85, S-SWEDEN Sodertalje (SE).

(71) Solicitante *(solo MG)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/solicitantes *(sólo US)*: **COOK, Donald** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **DAKIN, Leslie** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **DEL VALLE, David** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **GERO, Thomas** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **SCOTT, David** [GB/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US) **ZHENG, Xiaolan** [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

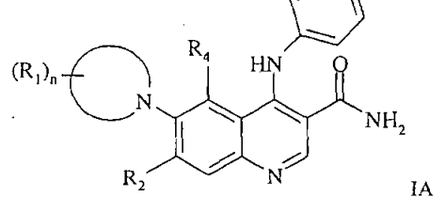
(74) Mandatario: **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

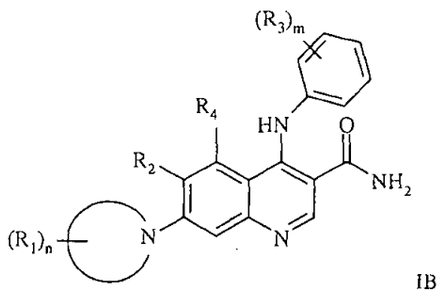
[continúa en la página siguiente]

(54) Title: 4-ANILINOQUINOLINE-3-CARBOXAMIDES AS CSF-1R KINASE INHIBITORS

(54) Título: 4–ANILINOQUINOLINA–3–CARBOXAMIDAS COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA CSF-1R



IA



IB

(57) **Abstract:** The invention relates to chemical compounds of formula IA or IB: formula IA IB or pharmaceutically acceptable salts thereof which possess CSF 1R kinase inhibitory activity and are accordingly useful for their anti cancer activity and thus in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said chemical compounds, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments of use in the production of an anti cancer effect in a warm blooded animal such as man.

(57) **Resumen:** La invención se relaciona con los compuestos químicos de fórmula IA o IB: Fórmula IA o IB o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que poseen actividad inhibidora de la quinasa CSF–1R y son por consiguiente útiles por su actividad contra el cáncer y de esta manera en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención también se relaciona con procesos para la fabricación de dichos compuestos químicos, con composiciones farmacéuticas que los contienen y con su uso en la fabricación de medicamentos de uso en la producción de un efecto contra el cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

WO 2007/119046 A1

(84) **Estados designados** *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- *con informe de búsqueda internacional*
- *Antes de la expiración del límite de tiempo para enmienda de las reivindicaciones, será publicado de nuevo en el supuesto de recepción de dichas enmiendas.*

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

4–ANILINOQUINOLINA–3–CARBOXAMIDAS COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA CSF–1R

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con compuestos químicos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen actividad inhibidora de la quinasa del receptor del factor estimulador de colonias 1 (CSF–1R) y son por consiguiente útiles por su actividad contra el cáncer y de esta manera en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención también se relaciona con procesos para la fabricación de dichos compuestos químicos, con composiciones farmacéuticas que los contienen y con su uso en la fabricación de medicamentos de uso en la producción de un efecto contra el cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Los receptores de tirosina quinasa (RTK) son una subfamilia de proteínas quinasas que juegan un papel fundamental en la señalización celular y están involucradas en una variedad de procesos relacionados con el cáncer incluyendo la proliferación celular, supervivencia, angiogénesis, invasión y metástasis. Se cree que existen al menos 96 RTK diferentes incluyendo el CSF–1R.

El CSF–1R o c–fms fue originalmente identificado como el oncogén v–fms del virus del sarcoma felino. El CSF–1R es un miembro del RTK de la clase III junto con c–Kit, tirosina quinasa 3 relacionada con fms (Flt3) y receptor α y β del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRα y PDGFRβ). Todas estas quinasas han estado implicadas en el proceso de tumorogénesis. El CSF–1R es normalmente expresado como una proteína transmembrana de 130 kDa inmadura y finalmente resulta en una proteína glicosilatada *N*–enlazada de superficie celular de 145–160 madura. El factor estimulador de colonias de macrófagos (M–CSF o CSF–1), el ligando para CSF–1R, se une al receptor resultando en una dimerización, autofosforilación del receptor y la posterior activación de cascadas de transducción de la señal aguas abajo (C.J. Sherr, Biochim Biophys Acta, 1988, 948: 225–243).

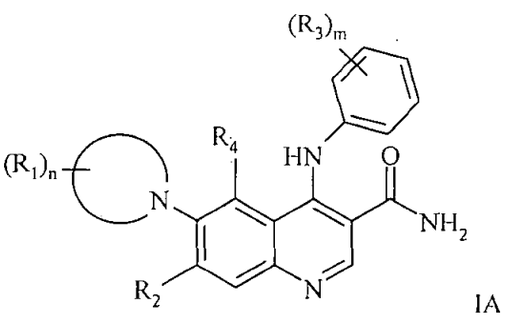
El CSF–1R es normalmente expresado en células mieloides del linaje fagocítico mononuclear y sus progenitores de médula ósea así como en las células epiteliales de los canales y alvéolos en el tejido mamario de lactantes, pero que no está normal. La activación de CSF–1R estimula la proliferación, supervivencia, movilidad y diferenciación de las células del linaje monocito/macrófago. El macrófago maduro juega un papel clave en el desarrollo

del tejido normal y la defensa inmune (F.L. Pixley y E.R. Stanley, Trends in Cell Biology, 2004, 14(11): 628–638). Por ejemplo, los osteoblastos segregan CSF–1 y activan el receptor en los progenitores osteoclásticos resultando en la diferenciación en los osteoclastos maduros (S.L. Teitelbaum, Science, 2000, 289: 1504–1508). Los ejes CSF–1R juegan un importante papel en el desarrollo de la placenta, implante embrionario, canal de la glándula mamaria y el desarrollo lobuloalveolar y lactancia (E. Sapi, Exp Biol Med, 2004, 229:1–11).

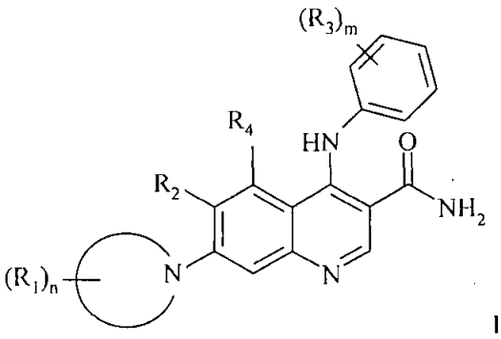
La transfección de CSF–1R con o sin CSF–1 induce la transformación y la tumorigenicidad *in vivo* de NIH3T3 (células granulosas de ovario y Rat2). Mecanismos de señalización autocrino y/o paracrino han sido implicados en la activación de CSF–1R en el macrófago asociado al tumor y epitelio del tumor. La activación y expresión aberrante de CSF–1R y/o sus ligandos han sido encontrados en leucemia mieloide humana, próstata, mama, ovario, endometrio y una variedad de otros cánceres. Un número de estudios han demostrado que la sobreexpresión de CSF–1R está asociada con un pronóstico pobre en varios de estos cánceres. En adición, el eje CSF–1/CSF–1R juega un papel clave en la regulación del macrófago asociado al tumor, el que ha sido postulado para jugar un papel significativo en la angiogénesis del tumor, invasión y progresión (E. Sapi, Exp Biol Med, 2004, 229:1–11).

SUMARIO Y DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IA o IB:



IA



IB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:



es un heteroaril o heterociclo, unido al nitrógeno, de 3–10 miembros; donde si dicho heteroaril o heterociclo contiene una fracción –NH– ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R_5;

R_1 en cada aparición es independientemente halo, hidroxi, nitro, formil, ciano, –CO_2H, –SH, (C_1–C_6)alquil, (C_2–C_6)alquenil, (C_2–C_6)alquinil, (C_3–C_6)cicloalquil, (C_1–C_6)alcoxi, –OC(O)–(C_1–C_6)alquil, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –NR'R", –NR'–C(O)–(C_1–C_6)alquil, (C_1–C_6)alquil$S(O)_a$– donde a es 0 a 2, –NR'–C(O)–O(C_1–C_6)alquil, –NR'–SO_2–(C_1–C_6)alquil, –NR'–C(O)NR'R", –SO_2–NR'R",–C(O)–NR'R", carbociclil, heterociclo, heteroaril u oxo;

R_2 es hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, formil, –CO_2H, –SH, ciano, (C_1–C_6)alquil, (C_2–C_6)alquenil, (C_2–C_6)alquinil, (C_3–C_6)cicloalquil, –O–(C_3–C_6)cicloalquil, –OC(O)–(C_1–C_6)alquil, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –NR'R", –NR'–C(O)–(C_1–C_6)alquil, (C_1–C_6)alquil$S(O)_a$– donde a es 0 a 2, –NR'–C(O)–O(C_1–C_6)alquil, –NR'–SO_2–(C_1–C_6)alquil, –NR'–C(O)NR'R", –SO_2–NR'R", –C(O)–NR'R", –OC(O)–NR'R", carbociclil, heterociclo, heteroaril o (C_1–C_6)alcoxi;

R_3 en cada aparición es independientemente halo, nitro, formil, ciano, hidroxi, –NR'R", –CO_2H, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –C(O)–NR'R", –NR'–C(O)–(C_1–C_6)alquil, –NR'–C(O)NR'R", –NR'–C(O)–O(C_1–C_6)alquil, –O–C(O)–(C_1–C_6)alquil, –SH, –SO_2–NR'R", (C_1–C_6)alquil, (C_2–C_6)alquenil, (C_2–C_6)alquinil, (C_1–C_6)alcoxi, (C_1–C_6)alquil$S(O)_a$– donde a es 0 a 2, –NR'–SO_2–(C_1–C_6)alquil, carbociclil, heterociclo, o heteroaril, donde si dicho heterociclo o heteroaril contiene una fracción –NH– ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por (C_1–C_6)alquil; o

dos grupos R_3 en carbonos adyacentes pueden formar opcionalmente un anillo saturado, parcialmente insaturado, insaturado y/o aromático de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados de S, O, o NR_a donde R_a está ausente, H o $(C_1–C_6)$alquil;

R_4 es hidrógeno o halo;

m es 0–3; donde los valores de R_3 pueden ser los mismos o diferentes;

n es 0–3; donde los valores de R_1 pueden ser los mismos o diferentes;

p es independientemente 1 ó 2 en cada aparición; y

R_5 es seleccionado de $(C_1–C_6)$alquil, $(C_3–C_6)$cicloalquil, $–C(O)–(C_1–C_6)$alquil, $–S(O)_p(C_1–C_6)$alquil, $–CO_2(C_1–C_6)$alquil, –C(O)–NR'R", bencil, benciloxicarbonil, benzoil y fenilsulfonil;

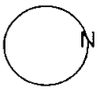
R' y **R"** independientemente en cada aparición son H, $(C_1–C_6)$alquil opcionalmente sustituido, o aril opcionalmente sustituido, o tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3–6 miembros opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado que contiene 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de NR_a; donde dichos sustituyentes opcionales pueden ser seleccionados de uno o más R_6;

R_6 puede ser independientemente $(C_1–C_6)$alquil, halo$(C_1–C_6)$alquil, halo, nitro, ciano, hidroxi, $(C_1–C_6)$alcoxi, $–NR^xR^y$, —$COOR^x$ o —$CONR^xR^y$; y

R^x y R^y son independientemente uno de otro hidrógeno o $(C_1–C_6)$alquil; y donde

cada R_a, R_1, R_2, R_3 y R_5 pueden ser opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más formil, –SH, azido, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, $–OC(O)–(C_1–C_6)$alquil, –NR'R", $–CO_2H$, $–C(O)–(C_1–C_6)$alquil, $–CO_2(C_1–C_6)$alquil, –C(O)–NR'R", $–S–(C_1–C_6)$alquil, $–SO_p–(C_1–C_6)$alquil, $–SO_pNR'R"$, $(C_1–C_6)$alquil, $(C_3–C_6)$cicloalquil, $–NR'–C(O)–(C_1–C_6)$alquil, $–NR'–C(O)–O(C_1–C_6)$alquil, $–NR'–SO_2–(C_1–C_6)$alquil, –NR'–C(O)NR'R", $(C_2–C_6)$alquenil, $(C_2–C_6)$alquinil, o $(C_1–C_6)$alcoxi.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:



es un heteroaril o heterociclo de 3–8 miembros;

R_1 en cada aparición es independientemente halo, hidroxil, $(C_1–C_6)$alquil, $(C_3–C_6)$cicloalquil, $(C_1–C_6)$alcoxi, $–OC(O)–(C_1–C_6)$alquil, $–C(O)–(C_1–C_6)$alquil, $–CO_2(C_1–C_6)$alquil, –C(O)–NR'R", u oxo;

R_2 es hidrógeno, halo, hidroxil, ciano, $(C_1–C_6)$alquil, $(C_3–C_6)$cicloalquil, o $(C_1–C_6)$alcoxi;

R_3 en cada aparición es independientemente halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, NR'R", CO_2H, $–C(O)–(C_1–C_6)$alquil, $–CO_2(C_1–C_6)$alquil, $–C(O)–NR'R"$, $–NR–C(O)–(C_1–C_6)$alquil, $–NR'–C(O)NR'R"$, $–NR'–C(O)–O(C_1–C_6)$alquil, $–O–C(O)–(C_1–C_6)$alquil, SH, $–SO_2–NR'R"$, $(C_1–C_6)$alquil, $(C_2–C_6)$alquenil, $(C_2–C_6)$alquinil, $(C_1–C_6)$alcoxi, $(C_1–C_6)$alquil$S(O)_a$ donde a es 0 a 2, $–NR'–SO_2–(C_1–C_6)$alquil, $–(C_3–C_6)$cicloalquil, heterociclo, o heteroaril, donde si dicho heterociclo o heteroaril contiene una fracción –NH– ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por $(C_1–C_6)$alquil; y

donde si dos grupos R_3 están en carbonos adyacentes, ellos pueden formar opcionalmente un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados de S, O, o NR_a donde R_a es H o $(C_1–C_6)$alquil, S, u O;

R_4 es hidrógeno o halo;

m es 0–3;

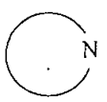
n es 0–3;

p es independientemente 1 ó 2 en cada aparición; y

R' y R" independientemente en cada aparición son H, $(C_1–C_6)$alquil, o aril, o tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3–6 miembros opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado que contiene 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de NR_a; y

cada R_a, R_1, R_2, y R_3 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por azido, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, $–OC(O)–(C_1–C_6)$alquil, NR'R", $–CO_2H$, $C(O)–(C_1–C_6)$alquil, $–CO_2(C_1–C_6)$alquil, $–C(O)–NR'R"$, $S(C_1–C_6)$, $SO_p(C_1–C_6)$alquil, $SO_pNH(C_1–C_6)$alquil, $SO_pNR'R"$, $(C_2–C_6)$alquenil, $(C_2–C_6)$alquinil, o $(C_1–C_6)$alcoxi.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:



es un heteroaril o heterociclo, unido al nitrógeno, de 3–8 miembros; donde si dicho heteroaril o heterociclo contiene una fracción –NH– ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^5;

R_1 en cada aparición es independientemente halo, hidroxi, nitro, formil, ciano, $–CO_2H$, –SH, $(C_1–C_6)$alquil, $(C_2–C_6)$alquenil, $(C_2–C_6)$alquinil, $(C_3–C_6)$cicloalquil, $(C_1–$

C_6)alcoxi, –OC(O)–(C_1–C_6)alquil, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –NR'R", –NR'–C(O)–(C_1–C_6)alquil, (C_1–C_6)alquilS(O)$_a$– donde a es 0 a 2, –NR'–C(O)–O(C_1–C_6)alquil, –NR'–SO_2–(C_1–C_6)alquil, –NR'–C(O)NR'R", –SO_2–NR'R",–C(O)–NR'R", carbociclil, heterociclo, heteroaril u oxo;

R_2 es hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, formil, –CO_2H, –SH, ciano, (C_1–C_6)alquil, (C_2–C_6)alquenil, (C_2–C_6)alquinil, (C_3–C_6)cicloalquil, –O–(C_3–C_6)cicloalquil, –OC(O)–(C_1–C_6)alquil, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –NR'R", –NR'–C(O)–(C_1–C_6)alquil, (C_1–C_6)alquilS(O)$_a$– donde a es 0 a 2, –NR'–C(O)–O(C_1–C_6)alquil, –NR'–SO_2–(C_1–C_6)alquil, –NR'–C(O)NR'R", –SO_2–NR'R", –C(O)–NR'R", –OC(O)–NR'R", carbociclil, heterociclo, heteroaril o (C_1–C_6)alcoxi;

R_3 en cada aparición es independientemente halo, nitro, formil, ciano, hidroxi, –NR'R", –CO_2H, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –C(O)–NR'R", –NR'–C(O)–(C_1–C_6)alquil, –NR'–C(O)NR'R", –NR'–C(O)–O(C_1–C_6)alquil, –O–C(O)–(C_1–C_6)alquil, –SH, –SO_2–NR'R", (C_1–C_6)alquil, (C_2–C_6)alquenil, (C_2–C_6)alquinil, (C_1–C_6)alcoxi, (C_1–C_6)alquilS(O)$_a$– donde a es 0 a 2, –NR'–SO_2–(C_1–C_6)alquil, carbociclil, heterociclo, o heteroaril, donde si dicho heterociclo o heteroaril contiene una fracción –NH– ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por (C_1–C_6)alquil; o

dos grupos R_3 en carbonos adyacentes pueden formar opcionalmente un anillo saturado, parcialmente insaturado, insaturado y/o aromático de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados de S, O, o NR_a donde R_a está ausente, H o (C_1–C_6)alquil;

R_4 es hidrógeno o halo;

m es 0–3; donde los valores de R_3 pueden ser los mismos o diferentes;

n es 0–3; donde los valores de R_1 pueden ser los mismos o diferentes;

p es independientemente 1 ó 2 en cada aparición; y

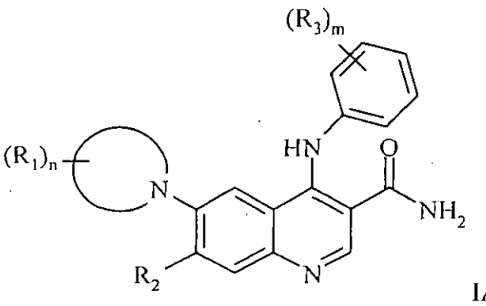
R_5 es seleccionado de (C_1–C_6)alquil, (C_3–C_6)cicloalquil, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –S(O)$_p$(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –C(O)–NR'R", bencil, benciloxicarbonil, benzoil y fenilsulfonil;

R' y **R"** independientemente en cada aparición son H, (C_1–C_6)alquil opcionalmente sustituido, o aril opcionalmente sustituido, o tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3–6 miembros opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado que contiene 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de NR_a; donde dichos sustituyentes opcionales pueden ser seleccionados de uno o más R_6;

R_6 puede ser independientemente (C_1–C_6)alquil, halo(C_1–C_6)alquil, halo, nitro, ciano, hidroxi, (C_1–C_6)alcoxi, –NR^xR^y, —$COOR^x$ o —$CONR^xR^y$; y

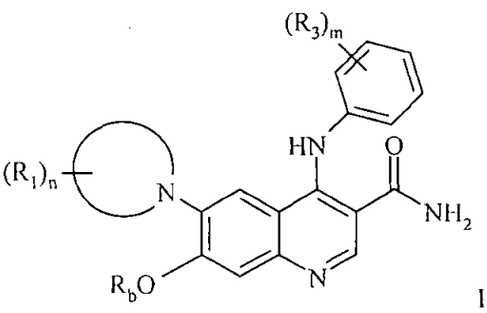
R^x y R^y son independientemente uno de otro hidrógeno o (C_1–C_6)alquil; y donde cada R_a, R_1, R_2, R_3 y R_5 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más formil, –SH, azido, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, –OC(O)–(C_1–C_6)alquil, –NR'R", –CO_2H, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –C(O)–NR'R", –S–(C_1–C_6)alquil, –SO_p–(C_1–C_6)alquil, –SO_pNR'R", (C_1–C_6)alquil, (C_3–C_6)cicloalquil, –NR'–C(O)–(C_1–C_6)alquil, –NR'–C(O)–O(C_1–C_6)alquil, –NR'–SO_2–(C_1–C_6)alquil, –NR'–C(O)NR'R", (C_2–C_6)alquenil, (C_2–C_6)alquinil, o (C_1–C_6)alcoxi.

Lo que también se proporciona es un compuesto de fórmula IA–1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



IA–1

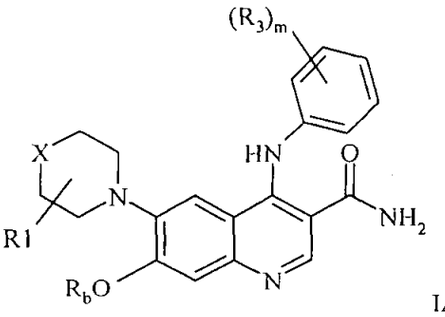
Lo que también se proporciona es un compuesto de fórmula IA–2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



IA–2

donde R_b en cada aparición es independientemente H, (C_1–C_6)alquil, (C_3–C_6)cicloalquil, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –C(O)–NR'R", donde cada R_b puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por halo, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, –OC(O)–(C_1–C_6)alquil, –NR'R", –CO_2H, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –C(O)–NR'R", –S(C_1–C_6)alquil, –SO_p(C_1–C_6)alquil, –SO_pNR'R", (C_2–C_6)alquenil, (C_2–C_6)alquinil, o (C_1–C_6)alcoxi, donde R', R", y p son como los definidos anteriormente.

Lo que también se proporciona es un compuesto de fórmula IA–3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



IA–3

donde

R_1 y R_b son como los definidos anteriormente; y

X es O, S, SO, SO_2, o N–R_c, donde R_c es hidrógeno, (C_1–C_6)alquil, (C_3–C_6)cicloalquil, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –C(O)–NR'R", o –SO_pNH(C_1–C_6)alquil,

donde R_c puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por azido, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, –OC(O)–(C_1–C_6)alquil, –NR'R", –CO_2H, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –C(O)–NR'R", –S(C_1–C_6)alquil, –SO_p(C_1–C_6)alquil, –SO_pNR'R", (C_2–C_6)alquenil, (C_2–C_6)alquinil, o (C_1–C_6)alcoxi, donde R', R", y p son como los definidos anteriormente.

Lo que también se proporciona es un compuesto de fórmula IA–3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde:

R_1 y R_b son como los definidos anteriormente; y

X es O, S, SO, SO_2, o N–R_c, donde R_c es hidrógeno, (C_1–C_6)alquil, (C_3–C_6)cicloalquil, (C_1–C_6)alcoxi, –OC(O)–(C_1–C_6)alquil, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –C(O)–NR'R", o SO_pNH(C_1–C_6)alquil,

donde R_c puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por azido, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, –OC(O)–(C_1–C_6)alquil, NR'R", –CO_2H, C(O)–(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –C(O)–NR'R", S(C_1–C_6), SO_p(C_1–C_6)alquil, SO_pNH(C_1–C_6)alquil, SO_pNR'R", (C_2–C_6)alquenil, (C_2–C_6)alquinil, o (C_1–C_6)alcoxi, donde R', R", y p son como los definidos anteriormente.

Valores particulares de grupos variables son como siguen a continuación. Tales valores pueden ser usados donde sea apropiado con cualquier definición, reivindicación o realización definida aquí anteriormente o a continuación.

Un compuesto de fórmula IA.

Un compuesto de fórmula IB.



es un heterociclo, unido al nitrógeno, de 5–7 miembros; donde si dicho heterociclo contiene una fracción –NH– ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R_5; donde

R_5 es seleccionado de $(C_1–C_6)$alquil, $(C_3–C_6)$cicloalquil, –C(O)–$(C_1–C_6)$alquil y –$CO_2(C_1–C_6)$alquil; y

cada R_5 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más ciano, hidroxi, –OC(O)–$(C_1–C_6)$alquil, –NR'R", $(C_3–C_6)$cicloalquil o $(C_1–C_6)$alcoxi; donde

R' y R" independientemente en cada aparición son $(C_1–C_6)$alquil.



es piperazin–1–il, piperidin–1–il, morfolino, homopiperazin–1–il y pirrolidin–1–il; donde dicho piperazin–1–il o homopiperazin–1–il puede ser opcionalmente sustituido en el nitrógeno por un grupo seleccionado de R_5; donde

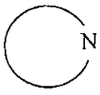
R_5 es seleccionado de metil, etil, isopropil, ciclopropil, acetil, propionil y *t*–butoxicarbonil; y

cada R_5 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más ciano, hidroxi, acetoxi, –NR'R", ciclopropil o metoxi; donde

R' y R" son metil.



es piperazin–1–il, *N*–metilpiperazin–1–il, *N*–etilpiperazin–1–il, *N*–isopropilpiperazin–1–il, *N*–acetilpiperazin–1–il, *N*–(2–hidroxiacetil)piperazin–1–il, *N*–(2–dimetilaminoetil)piperazin–1–il, *N*–(2–metoxietil)piperazin–1–il, *N*–(2–cianoetil)piperazin–1–il, *N*–(2–hidroxietil)piperazin–1–il, *N*–(ciclopropilmetil)piperazin–1–il, *N*–(ciclopropil)piperazin–1–il, *N*–((R)–2–hidroxipropionil)piperazin–1–il, *N*–((S)–2–hidroxipropionil)piperazin–1–il, *N*–(*t*–butoxicarbonil)piperazin–1–il, *N*–(acetoxiacetil)piperazin–1–il, piperidin–1–il, morfolino, homopiperazin–1–il, *N*–metilhomopiperazin–1–il, *N*–etilhomopiperazin–1–il, *N*–acetilhomopiperazin–1–il, *N*–isopropilhomopiperazin–1–il, *N*–ciclopropilhomopiperazin–1–il y pirrolidin–1–il.



es *N*–metilpiperazin–1–il.

R_1 es hidroxi.

R_1 en cada aparición es hidroxi, –NR'R" u oxo; donde R' y R" independientemente en cada aparición son $(C_1–C_6)$alquil.

R_1 en cada aparición es hidroxi, $–NMe_2$ u oxo.

n es 0 ó 1.

n es 0.

n es 1.

n es 0 ó 1 y R_1 es hidroxi.

n es 0 ó 1 y R_1 es hidroxi, $–NMe_2$ u oxo.

R_2 es hidrógeno, halo o $(C_1–C_6)$alcoxi; donde R_2 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más $(C_1–C_6)$alcoxi.

R_2 es hidrógeno, halo o $(C_1–C_6)$alcoxi; donde R_2 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más $(C_1–C_6)$alcoxi o hidroxi.

R_2 es hidrógeno, halo o $(C_1–C_6)$alcoxi.

R_2 es hidrógeno, fluoro, metoxi, etoxi o isopropoxi; donde R_2 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más metoxi.

R_2 es hidrógeno, fluoro, metoxi, etoxi o isopropoxi; donde R_2 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más metoxi o hidroxi.

R_2 es hidrógeno, fluoro, metoxi, etoxi o isopropoxi.

R_2 es hidrógeno, fluoro, metoxi, etoxi, 2–(metoxi)etoxi, 2–hidroxietoxi o isopropoxi.

R_2 es hidrógeno.

R_2 es fluoro.

R_2 es metoxi.

R_2 es etoxi.

R_2 es isopropoxi.

R_2 es 2–(metoxi)etoxi.

R_2 es 2–hidroxietoxi.

R_3 en cada aparición es independientemente halo, $(C_1–C_6)$alquil o $(C_1–C_6)$alcoxi; donde R_3 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por halo.

R_3 en cada aparición es independientemente fluoro, cloro, metil, etil o metoxi; donde R_3 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por fluoro.

R_3 en cada aparición es independientemente fluoro, cloro, metil, trifluorometil, etil, metoxi o trifluorometoxi.

m es 1–3; donde los valores de R_3 pueden ser los mismos o diferentes.

m es 1.

m es 2; donde los valores de R_3 pueden ser los mismos o diferentes.

m es 3; donde los valores de R_3 pueden ser los mismos o diferentes.

$(R_3)_m$ y el fenil al cual está unido forman 2,4–difluorofenil, 2–fluoro–3–clorofenil o 2–fluoro–4–metilfenil.

R_4 es hidrógeno o fluoro.

R_4 es hidrógeno.

R_4 es fluoro.

Por lo tanto en un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula IA o IB (como fue representado anteriormente) donde:



es un heterociclo, unido al nitrógeno, de 5–7 miembros; donde si dicho heterociclo contiene una fracción –NH– ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R_5;

R_1 es hidroxi;

n es 0 ó 1;

R_2 es hidrógeno, halo o $(C_1–C_6)$alcoxi;

R_3 en cada aparición es independientemente halo, $(C_1–C_6)$alquil o $(C_1–C_6)$alcoxi; donde R_3 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por halo;

m es 1–3; donde los valores de R_3 pueden ser los mismos o diferentes;

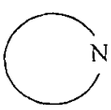
R_4 es hidrógeno o fluoro;

R_5 es seleccionado de $(C_1–C_6)$alquil, $(C_3–C_6)$cicloalquil, –C(O)–$(C_1–C_6)$alquil y –$CO_2(C_1–C_6)$alquil; donde R_5 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más ciano, hidroxi, –OC(O)–$(C_1–C_6)$alquil, –NR'R", $(C_3–C_6)$cicloalquil o $(C_1–C_6)$alcoxi; y

R' y R" independientemente en cada aparición son $(C_1–C_6)$alquil;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto en un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula IA o IB (como fue representado anteriormente) donde:



es un heterociclo, unido al nitrógeno, de 5–7 miembros; donde si dicho heterociclo contiene una fracción –NH– ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R_5;

R_1 en cada aparición es hidroxi, –NR'R" u oxo;

n es 0 ó 1;

R_2 es hidrógeno, halo o (C_1–C_6)alcoxi; donde R_2 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más (C_1–C_6)alcoxi o hidroxi;

R_3 en cada aparición es independientemente halo, (C_1–C_6)alquil o (C_1–C_6)alcoxi; donde R_3 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por halo;

m es 1–3; donde los valores de R_3 pueden ser los mismos o diferentes;

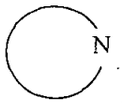
R_4 es hidrógeno o fluoro;

R_5 es seleccionado de (C_1–C_6)alquil, (C_3–C_6)cicloalquil, –C(O)–(C_1–C_6)alquil y –CO_2(C_1–C_6)alquil; donde R_5 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más ciano, hidroxi, –OC(O)–(C_1–C_6)alquil, –NR'R", (C_3–C_6)cicloalquil o (C_1–C_6)alcoxi; y

R' y R" independientemente en cada aparición son (C_1–C_6)alquil;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto en un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula IA o IB (como fue representado anteriormente) donde:



es piperazin–1–il, *N*–metilpiperazin–1–il, *N*–etilpiperazin–1–il, *N*–isopropilpiperazin–1–il, *N*–acetilpiperazin–1–il, *N*–(2–hidroxiacetil)piperazin–1–il, *N*–(2–dimetilaminoetil)piperazin–1–il, *N*–(2–metoxietil)piperazin–1–il, *N*–(2–cianoetil)piperazin–1–il, *N*–(2–hidroxietil)piperazin–1–il, *N*–(ciclopropilmetil)piperazin–1–il, *N*–(ciclopropil)piperazin–1–il, *N*–((R)–2–hidroxipropionil)piperazin–1–il, *N*–((S)–2–hidroxipropionil)piperazin–1–il, *N*–(*t*–butoxicarbonil)piperazin–1–il, *N*–(acetoxiacetil)piperazin–1–il, piperidin–1–il, morfolino, homopiperazin–1–il, *N*–metilhomopiperazin–1–il, *N*–etilhomopiperazin–1–il, *N*–acetilhomopiperazin–1–il, *N*–isopropilhomopiperazin–1–il, *N*–ciclopropilhomopiperazin–1–il y pirrolidin–1–il;

R_1 es hidroxi;

n es 0 ó 1;

R_2 es hidrógeno, fluoro, metoxi, etoxi o isopropoxi;

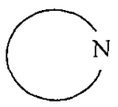
R_3 en cada aparición es independientemente fluoro, cloro, metil, trifluorometil, etil, metoxi o trifluorometoxi;

m es 1–3; donde los valores de R_3 pueden ser los mismos o diferentes;

R_4 es hidrógeno o fluoro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto en un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula IA o IB (como fue representado anteriormente) donde:



es piperazin–1–il, *N*–metilpiperazin–1–il, *N*–etilpiperazin–1–il, *N*–isopropilpiperazin–1–il, *N*–acetilpiperazin–1–il, *N*–(2–hidroxiacetil)piperazin–1–il, *N*–(2–dimetilaminoetil)piperazin–1–il, *N*–(2–metoxietil)piperazin–1–il, *N*–(2–cianoetil)piperazin–1–il, *N*–(2–hidroxietil)piperazin–1–il, *N*–(ciclopropilmetil)piperazin–1–il, *N*–(ciclopropil)piperazin–1–il, *N*–((R)–2–hidroxipropionil)piperazin–1–il, *N*–((S)–2–hidroxipropionil)piperazin–1–il, *N*–(*t*–butoxicarbonil)piperazin–1–il, *N*–(acetoxiacetil)piperazin–1–il, piperidin–1–il, morfolino, homopiperazin–1–il, *N*–metilhomopiperazin–1–il, *N*–etilhomopiperazin–1–il, *N*–acetilhomopiperazin–1–il, *N*–isopropilhomopiperazin–1–il, *N*–ciclopropilhomopiperazin–1–il y pirrolidin–1–il;

R_1 en cada aparición es hidroxi, $-NMe_2$ u oxo;

n es 0 ó 1;

R_2 es hidrógeno, fluoro, metoxi, etoxi, 2–(metoxi)etoxi, 2–hidroxietoxi o isopropoxi;

R_3 en cada aparición es independientemente fluoro, cloro, metil, trifluorometil, etil, metoxi o trifluorometoxi;

m es 1–3; donde los valores de R_3 pueden ser los mismos o diferentes;

R_4 es hidrógeno o fluoro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, los compuestos preferidos de la invención son cualquiera de los Ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto de la invención, los compuestos preferidos de la invención son cualquiera de los Ejemplos 11, 12, 48, 70, 83, 88, 165, 166, 168 ó 172 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Lo que también se proporciona es un compuesto que es uno de los Ejemplos.

Lo que también se proporciona es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable.

Lo que también se proporciona es un compuesto de fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

Lo que también se proporciona es el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso

en la producción de un efecto inhibidor de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Lo que también se proporciona es el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto contra el cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Lo que también se proporciona es el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del melanoma, tumores papilares de las tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, rinón, vejiga, próstata, mama y páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroide, pulmones y ovarios.

Lo que también se proporciona es el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cervical, endometrial, próstata, pulmón, rinón y páncreas; enfermedades hematológicas malignas incluyendo el síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma de no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma uveal maligno y linfoma folicular. Lo que también se proporciona es el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la osteolisis asociada al tumor, osteoporosis incluyendo la pérdida ósea inducida por la ovariectomía, fracaso del implante ortopédico, trastornos autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico, artritis incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad inflamatoria del intestino; rechazo al transplante incluyendo los aloinjertos de médula ósea y renal y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer e histiocitosis de células de Langerhans.

Lo que también se proporciona es el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos crónicos de la piel incluyendo la psoriasis.

Lo que también se proporciona es un método para producir un efecto inhibidor de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal

tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Lo que también se proporciona es un método para producir un efecto contra el cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Lo que también se proporciona es un método de tratar el melanoma, tumores papilares de las tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, rinón, vejiga, próstata, mama y páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroide, pulmones y ovarios, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Lo que también se proporciona es un método de tratar tumores de mama, ovario, vejiga, cervical, endometrial, próstata, pulmón, rinón y páncreas; enfermedades hematológicas malignas incluyendo el síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma de no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma uveal maligno y linfoma folicular, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Lo que también se proporciona es un método de tratar la osteolisis asociada al tumor, osteoporosis incluyendo la pérdida ósea inducida por la ovariectomía, fracaso del implante ortopédico, trastornos autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico, artritis incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad inflamatoria del intestino; rechazo al transplante incluyendo los aloinjertos de médula ósea y renal y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer e histiocitosis de células de Langerhans, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Lo que también se proporciona es un método de tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos crónicos de la piel incluyendo la psoriasis, en un

animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Lo que también se proporciona es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en la producción de un efecto inhibidor de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Lo que también se proporciona es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en la producción de un efecto contra el cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Lo que también se proporciona es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del melanoma, tumores papilares de las tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, rinón, vejiga, próstata, mama y páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroide, pulmones y ovarios en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Lo que también se proporciona es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cervical, endometrial, próstata, pulmón, rinón y páncreas; enfermedades hematológicas malignas incluyendo el síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma de no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma uveal maligno y linfoma folicular en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Lo que también se proporciona es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la osteolisis asociada al tumor, osteoporosis incluyendo la pérdida ósea

inducida por la ovariectomía, fracaso del implante ortopédico, trastornos autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico, artritis incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad inflamatoria del intestino; rechazo al transplante incluyendo los aloinjertos de médula ósea y renal y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer e histiocitosis de células de Langerhans en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Lo que también se proporciona es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos crónicos de la piel incluyendo la psoriasis en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Lo que también se proporciona es un proceso para preparar un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionados en los esquemas 1 y 2, *infra*.

Definiciones

"Alquil" significa un radical hidrocarburo lineal monovalente saturado de, a menos que se especifique lo contrario, uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado monovalente saturado de, a menos que se especifique lo contrario, tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metil, etil, propil, 2–propil, pentil, y similares. Las referencias a grupos alquil individuales tal como "propil" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquil de cadena ramificada individuales tal como 'isopropil' son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Por ejemplo, "(C_1–C_6)alquil" incluye metil, propil, isopropil y *t*–butil.

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

"Alquenil" significa un radical hidrocarburo lineal monovalente de, a menos que se especifique lo contrario, dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado monovalente de, a menos que se especifique lo contrario, tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenil, propenil, y similares. Ejemplos de "(C_2–C_6)alquenil" son vinil, alil y 1–propenil.

"Alquinil" significa un grupo alquil, como el definido anteriormente, que tiene uno o más triple enlaces carbono–carbono, por ejemplo, etinil. Ejemplos de "(C_2–C_6)alquinil" son etinil, 1–propinil y 2–propinil.

"Cicloalquil" significa un radical hidrocarburo cíclico monovalente saturado de, a menos que se especifique lo contrario, tres a seis carbonos en el anillo, por ejemplo, ciclopropil, ciclohexil, y similares. Ejemplos de "(C_3–C_6)cicloalquil" incluyen ciclopropil y ciclohexil.

"Aril" significa un radical hidrocarburo monocíclico monovalente o aromático bicíclico o totalmente insaturado de 6 a 10 átomos en el anillo.

"Heterociclo" o "heterociclo" significa un radical saturado o parcialmente insaturado cíclico de 3 a 8 átomos en el anillo en el cual uno o dos átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados de NR_a donde R_a es como el definido anteriormente, O, S, SO, o SO_2, el cual puede estar unido al nitrógeno o carbono a menos que se especifique lo contrario.

"Heteroaril" significa un radical monocíclico monovalente el cual es un anillo aromático y/o totalmente insaturado de 5 o 6 átomos en el anillo que contiene uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, o S, los restantes átomos en el anillo siendo C, el cual puede estar unido al nitrógeno o carbono a menos que se especifique lo contrario. El término heteroaril incluye, pero no está limitado a piridil, pirrolil, tienil, pirazolil, tiazolil, imidazolil, pirimidinil, tiadiazolil y derivados de los mismos.

Un "carbociclil" es un anillo de carbono saturado, parcialmente saturado o insaturado, mono o bicíclico que contiene 3–12 átomos; donde un grupo $-CH_2-$ puede opcionalmente ser reemplazado por un –C(O)–. Particularmente "carbociclil" es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Valores apropiados para el "carbociclil" incluyen ciclopropil, ciclobutil, 1–oxociclopentil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, ciclohexenil, fenil, naftil, tetralinil, indanil o 1–oxoindanil. Un ejemplo particular de "carbociclil" es fenil.

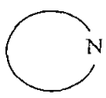
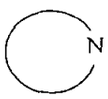
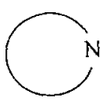
"Dos grupos R_3 en carbonos adyacentes pueden formar opcionalmente un anillo saturado, parcialmente insaturado, insaturado y/o aromático de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados de S, O, o NR_a donde R_a está ausente, H o (C_1–C_6)alquil", dicho anillo forma un anillo bicíclico con el fenil al cual está unido. Para evitar dudas los 5 ó 6 miembros del anillo incluyen dos del anillo fenil al cual está unido. Ejemplos adecuados de dos grupos R_3 en carbonos adyacentes que forman un anillo de 5– ó 6– miembros junto con el fenil al cual están unidos incluyen naftil, indol–6–il, isoindol–5–il, benzofurano–4–il, quinolin–8–il y 1H–indazol–7–il.

R' y R" "tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3–6 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene 0 ó 1 heteroátomo adicional

seleccionado de NR_a". Ejemplos y valores apropiados de este anillo son azetidin–1–il, piperidin–1–il, piperazin–1–il, *N*–metilpiperazin–1–il y pirrolidin–1–il.



es un heteroaril o heterociclo, unido al nitrógeno, de 3–10 miembros. Dicho anillo puede ser mono o bicíclico y/o puenteado. Ejemplos y valores apropiados de este anillo incluyen azetidin–1–il, morfolino, piperidin–1–il, piperazin–1–il, pirrolidin–1–il, tiomorfolino, homopiperazin–1–il, pirrol–1–il, pirazol–1–il, imidazol–1–il y triazol–1–il.

Ejemplos adicionales, donde  es un anillo bicíclico incluyen hexahidropirrolo[1,2–*a*]pirazin–2(1*H*)–il y 3–metil–5,6–dihidroimidazo[1,2–*a*]pirazin–7(8*H*)–il. Ejemplos adicionales, donde  es un anillo puenteado incluyen 2,5–diazabiciclo[2.2.1]hept–2–il. Particularmente  es un heteroaril o heterociclo, unido al nitrógeno, de 3–8 miembros.

Ejemplos de "(C_1–C_6)alcoxi" incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi. Un ejemplo de "–OC(O)–(C_1–C_6)alquil" es acetoxi. "–CO_2H" es carboxi. Ejemplos de "–C(O)–(C_1–C_6)alquil" incluyen propionil y acetil. Ejemplos de "–C(O)–NR'R"" donde R' y R" son como los definidos anteriormente incluyen carbamoil, metilcarbamoil, etilcarbamoil, dimetilcarbamoil y *N*–fenil–*N*–etilcarbamoil. Ejemplos de "–CO_2(C_1–C_6)alquil" incluyen metoxicarbonil, etoxicarbonil, *n*– y *t*–butoxicarbonil. Ejemplos de "–NR'R"" donde R' y R" son como los definidos anteriormente incluyen amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, diisopropilamino y *N*–etil–*N*–fenilamino. Ejemplos de "–NR'–C(O)–(C_1–C_6)alquil" donde R' es como el definido anteriormente incluyen formamido, acetamida, propionilamino y *N*–acetil–*N*–fenilamino. Ejemplos de "–NR'–C(O)–O(C_1–C_6)alquil" donde R' es como el definido anteriormente son metoxicarbonilamino y *N*–(*t*–butoxicarbonil)–*N*–fenilamino. Ejemplos de "–NR'–C(O)NR'R"" donde R' y R" son como los definidos anteriormente incluyen ureido, *N,N'*–dimetilureido, *N*–metil–*N'*–propilureido, *N',N'*–dietilureido, *N'*–metil–*N'*–propilureido, *N*–(metil)–*N'*–etil–*N'*–isopropilureido y *N*–etil–*N',N'*–dietilureido. Ejemplos de "–NR'–SO_2–(C_1–C_6)alquil" donde R' es como el definido anteriormente incluyen mesilamino, *N*–etilsulfonil–*N*–fenilamino e isopropilsulfonilamino. Ejemplos de "–SO_2–

NR'R"" donde R' y R" son como los definidos anteriormente incluyen sulfamoil, *N*–(metil)sulfamoil, *N*–(isopropil)sulfamoil, *N,N*–(dimetil)sulfamoil y *N*–(metil)–*N*–(fenil)sulfamoil. Ejemplos de "–SO_p–(C_1–C_6)alquil" donde p es como el definido anteriormente incluyen mesil, etilsulfinil e isopropilsulfonil. Ejemplos de "–SO_pNR'R"" donde p, R' y R" son como los definidos anteriormente incluyen amino(óxido)sulfanil, sulfamoil, *N*–(metil)sulfamoil, *N*–(isopropil)sulfamoil, *N*–(isopropil)amino(óxido)sulfanil, *N,N*–(dimetil)sulfamoil y *N*–(metil)–*N*–(fenil)sulfamoil. Ejemplos de "–$S(O)_2$(C_1–C_6)alquil" incluyen mesil, etilsulfonil e isopropilsulfonil. Ejemplos de "–S–(C_1–C_6)alquil" incluyen metiltio, etiltio e isopropiltio. Ejemplos de "(C_1–C_6)alquil$S(O)_a$– donde a es 0 a 2" incluyen metiltio, etiltio, metilsulfinil, etilsulfinil, mesil y etilsulfonil. Ejemplos de "halo(C_1–C_6)alquil" incluyen trifluorometil, 1–cloropropil y 3–bromo–3–metilbutil. Ejemplos de "–O–(C_3–C_6)cicloalquil" incluyen ciclopropiloxi y ciclohexiloxi. Ejemplos de –OC(O)–NR'R" incluyen carbamoiloxi, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi y *N*–fenil–*N*–etilcarbamoiloxi.

Una sal farmacéuticamente aceptable apropiada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición ácida con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. En adición una sal farmacéuticamente aceptable apropiada de un compuesto de la invención que es suficientemente acídica es una sal de metal álcali, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal de tierra alcalino, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris–(2–hidroxietil)amina.

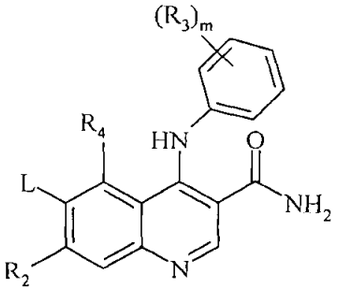
Algunos compuestos de la fórmula IA o IB pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y debe entenderse que la invención abarca todos tales isómeros geométricos y diastereoisómeros ópticos que poseen actividad inhibidora de la quinasa CSF–1R. La invención además se relaciona con cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula IA o IB que poseen actividad inhibidora de la quinasa CSF–1R.

También debe entenderse que ciertos compuestos de la fórmula IA o IB pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tal como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe

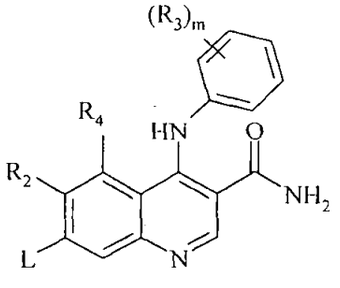
entenderse que la invención abarca todas tales formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de la quinasa CSF–1R.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuyo proceso (donde los grupos variables son, a menos que se especifique lo contrario, como los definidos en la fórmula IA o IB) está compuesto de:

Proceso a) reaccionar un compuesto de fórmula IIA o IIB:

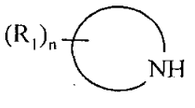


IIA



IIB

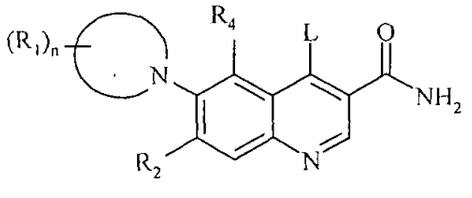
donde L es un grupo o átomo desplazable; con un compuesto de fórmula III:



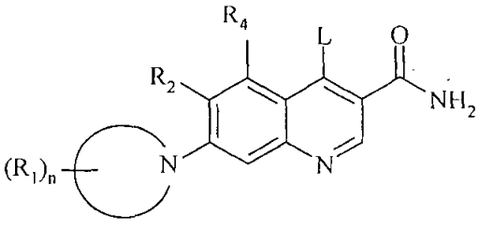
III

o

Proceso b) reaccionar un compuesto de fórmula IVA o IVB:

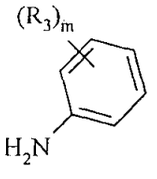


IVA



IVB

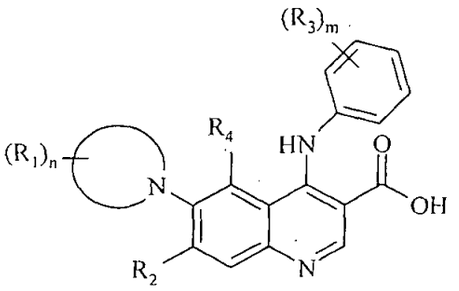
donde L es un grupo o átomo desplazable; con un compuesto de fórmula V:



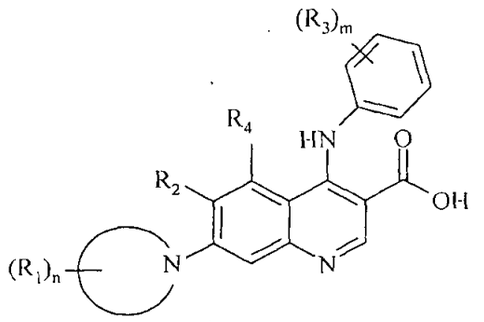
V

o

Proceso c) reaccionar un compuesto de fórmula VIA o VIB:



VIA

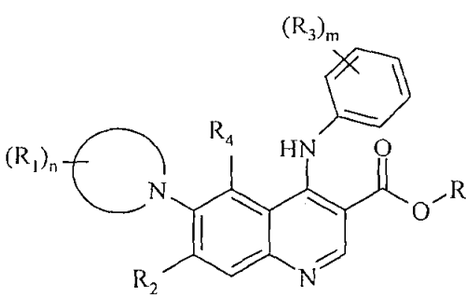


VIB

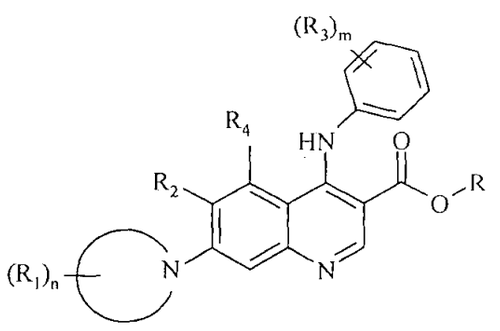
o un derivado activado del mismo; con amoníaco;

o

Proceso d) reaccionar un compuesto de fórmula VIIA o VIIB:



VIIA

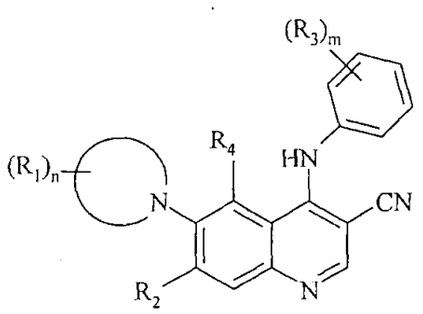


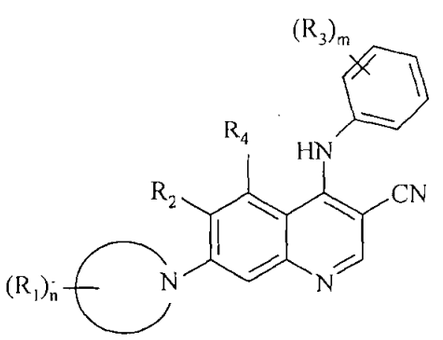
VIIB

donde R es (C_1–C_6)alquil, en particular metil y etil; con formamida y una base;

o

Proceso e) hidrólisis de un compuesto de fórmula VIIIA o VIIIB:





VIIIA VIIIB

y a continuación si fuera necesario:

i) convertir un compuesto de la fórmula IA o IB en otro compuesto de la fórmula IA o IB;

ii) eliminar cualquier grupo de protección;

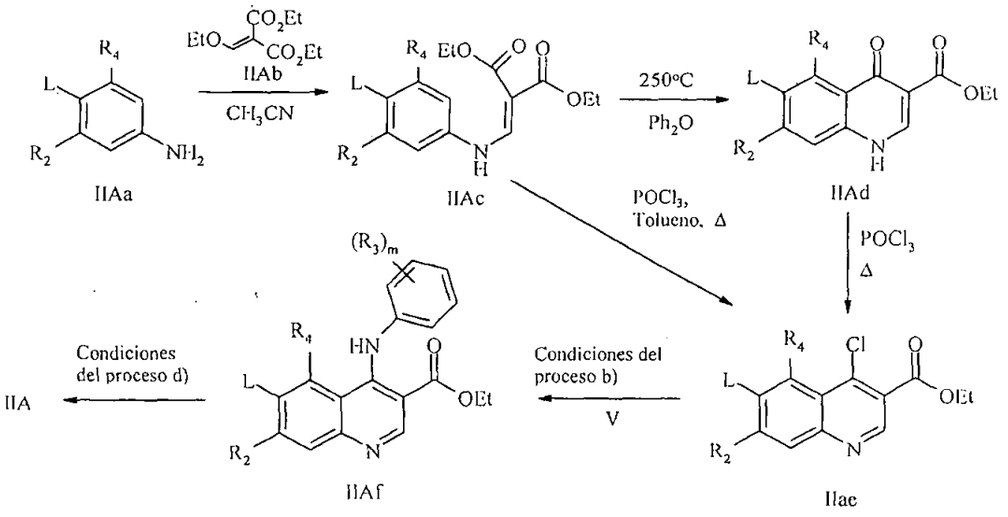
iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

L es un grupo desplazable, valores apropiados para L incluyen cloro, bromo, tosil y trifluorometilsulfoniloxi.

Condiciones de reacción específicas para las anteriores reacciones son como sigue a continuación.

Proceso a) Los compuestos de fórmula IIA o IIB pueden ser reaccionados con los compuestos de fórmula III mediante química de acoplamiento utilizando un catalizador y un ligando apropiado tal como $Pd_2(dba)_3$ y BINAP respectivamente y una base apropiada tal como *tert*–butóxido de sodio o carbonato de cesio. La reacción usualmente requiere condiciones térmicas frecuentemente en el rango de 80 °C a 100 °C.

Los compuestos de fórmula IIA pueden ser preparados de acuerdo con las condiciones del *Esquema I*:



Esquema I

Los compuestos de fórmula IIB pueden ser preparados por una modificación del *Esquema I*.

Los compuestos de fórmula IIAa, IIAb y III son compuestos comercialmente disponibles o son compuestos que están en la literatura o son fácilmente preparados por los procesos conocidos por la persona experta en el arte.

Proceso b) Los compuestos de fórmula IVA o IVB pueden ser reaccionados con los compuestos de fórmula V en un solvente tal como etanol o dimetilformamida, usualmente bajo condiciones térmicas frecuentemente en el rango de 70 °C a 100 °C, y en algunos casos catalizados por la adición de ácido acético.

Alternativamente, los compuestos de fórmula IVA o IVB pueden ser reaccionados con los compuestos de fórmula V usando química de acoplamiento utilizando un catalizador y un ligando apropiado tal como $Pd_2(dba)_3$ y BINAP respectivamente y una base apropiada tal como *tert*–butóxido de sodio o carbonato de cesio. La reacción usualmente requiere condiciones térmicas frecuentemente en el rango de 80 °C a 100 °C.

Los compuestos de fórmula IVA y IVB pueden ser preparados por una modificación del *Esquema 1*.

Los compuestos de fórmula V son compuestos comercialmente disponibles o son compuestos que están en la literatura o son fácilmente preparados por los procesos conocidos por la persona experta en el arte.

Proceso c) Los ácidos de fórmula VIA o VIB y el amoníaco pueden ser acoplado juntos en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado. Reactivos estándares de acoplamiento a péptidos conocidos en el arte pueden ser empleados como reactivos de acoplamiento adecuados, por ejemplo carbonildiimidazol y diciclohexil–carbodiimida, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina o 4–pirrolidinopiridina, opcionalmente en presencia de una base por ejemplo trietilamina, piridina, ó 2,6–di–*alquil*–piridinas tal como 2,6–lutidina o 2,6–di–*tert*–butilpiridina. Solventes apropiados incluyen dimetilacetamida, diclorometano, benceno, tetrahidrofurano y dimetilformamida. La reacción de acoplamiento puede convenientemente ser realizada a una temperatura en el rango de –40 a 40 °C.

Derivados de ácidos activados adecuados incluyen haluros ácidos, por ejemplo cloruros ácidos, y ésteres activos, por ejemplo pentafluorofenil ésteres. La reacción de estos tipos de compuestos con aminas es bien conocida en el arte, por ejemplo pueden ser reaccionados en presencia de una base, tal como aquellas descritas anteriormente, y en un solvente adecuado, tal como aquellos descritos anteriormente. La reacción puede convenientemente ser realizada a una temperatura en el rango de –40 a 40 °C.

Los compuestos de fórmula VIA o VIB pueden ser preparados por una modificación del *Esquema 1*, por ejemplo adicionando un paso de hidrólisis y el procedimiento esbozado en el *Proceso a)*.

Proceso d) Ésteres de fórmula VIIA o VIIB pueden ser reaccionados junto con formamida y una base. Preferiblemente esta reacción ocurre secuencialmente, adición de la formamida primero, seguido por la base. Bases adecuadas son las bases alcóxido, por ejemplo las bases metóxido y etóxido, por ejemplo metóxido de sodio. La reacción es típicamente realizada a una temperatura de 100 °C en un solvente adecuado tal como DMF. Los compuestos de fórmula VIIA o VIIB pueden ser preparados por una modificación del *Esquema 1*.

Proceso e) Los compuestos de fórmula VIIIA o VIIIB pueden ser hidrolizados bajo condiciones ácidas o básicas estándares.

Los compuestos de fórmula VIIIA o VIIIB pueden ser preparados por una modificación del *Esquema 1*.

Será apreciado que algunos de los varios sustituyentes del anillo en los compuestos de la presente invención pueden ser introducidos por reacciones de sustitución aromáticas estándares o generados por modificaciones del grupo funcional convencional tanto antes de o inmediatamente a continuación de los procesos mencionados anteriormente, y como tal están incluidos en el aspecto del proceso de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilatación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el arte de la química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromáticas incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acil usando, por ejemplo, un acil haluro y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquil usando un alquil haluro y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halo. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino por ejemplo por, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinil o alquilsulfonil.

También será apreciado que en alguna de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario/deseable para proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Los ejemplos donde la protección es necesaria o deseable y métodos adecuados para la protección son conocidos por aquellos expertos en el arte. Grupos de protección convencionales pueden ser usados de acuerdo con prácticas estándares (para ilustración ver T.W. Green, Protective

Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). De esta manera, si los reactivos incluyen grupos tal como amino, carboxi o hidroxi puede ser deseable para proteger el grupo en alguna de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo de protección apropiado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acil, por ejemplo un grupo alcanoil tal como acetil, un grupo alcoxicarbonil, por ejemplo un grupo metoxicarbonil, etoxicarbonil o *t*–butoxicarbonil, un grupo arilmetoxicarbonil, por ejemplo benciloxicarbonil, o un grupo aroil, por ejemplo benzoil. Las condiciones de desprotección para los grupos de protección anteriores varían necesariamente con la selección del grupo de protección. De esta manera, por ejemplo, un grupo acil tal como un grupo alcanoil o alcoxicarbonil o un grupo aroil puede ser eliminado por ejemplo, por hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal álcali, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. Alternativamente un grupo acil tal como un grupo *t*–butoxicarbonil puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido apropiado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonil tal como un grupo benciloxicarbonil puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo boro tris(trifluoroacetato). Un grupo de protección alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloil el cual puede ser eliminado mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

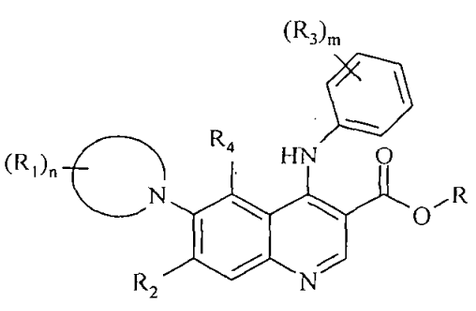
Un grupo de protección apropiado para un grupo hidroxi es, por ejemplo, un grupo acil, por ejemplo un grupo alcanoil tal como acetil, un grupo aroil, por ejemplo benzoil, o un grupo arilmetil, por ejemplo bencil. Las condiciones de desprotección para los grupos de protección anteriores variarán necesariamente con la selección del grupo de protección. De esta manera, por ejemplo, un grupo acil tal como un grupo alcanoil o un aroil puede ser eliminado, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal álcali, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. Alternativamente un grupo arilmetil tal como un grupo bencil puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Un grupo de protección adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo de esterificación, por ejemplo un grupo metil o un etil el cual puede ser eliminado, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*–butil el cual puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un

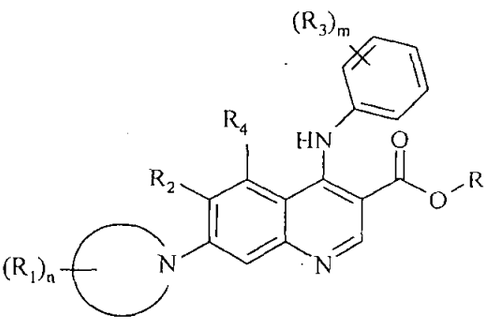
ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencil el cual puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Los grupos de protección pueden ser eliminados en cualquier etapa conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el arte de la química.

Algunos productos intermedios descritos aquí son nuevos y son de esta manera proporcionados como una característica adicional de la invención. Por ejemplo los compuestos de fórmula VIIA y VIIB son proporcionados como una característica adicional de la invención:



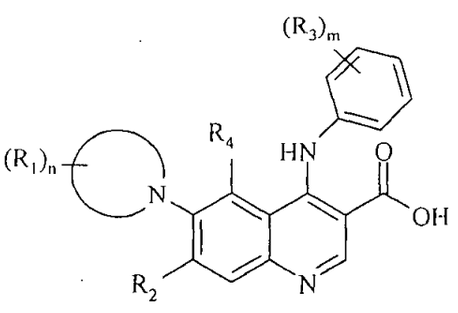
VIIA



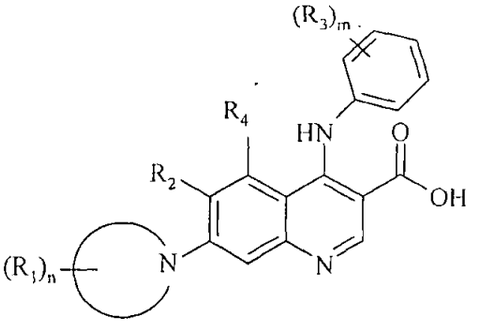
VIIB

donde los grupos variables son como los definidos aquí anteriormente.

De igual forma los compuestos de fórmula VIA y VIB son proporcionados como una característica adicional de la invención:



VIA



VIB

donde los grupos variables son como los definidos aquí anteriormente.

De igual manera, los nuevos compuestos de fórmula IIA, IIB, IVA, IVB, VIIIA y VIIIB son considerados características adicionales de la invención.

Como se estableció aquí anteriormente los compuestos definidos en la presente

invención poseen actividad contra el cáncer lo que se cree que surge de la actividad inhibidora de la quinasa CSF–1R de los compuestos. Estas propiedades pueden ser estimadas, por ejemplo, usando el procedimiento establecido a continuación.

Actividad Biológica

Ensayo AlfaScreen CSF–1R *in vitro*

La actividad del CSF–1R purificado fue determinada *in vitro* usando un Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminiscente Amplificado (ALPHA)(Perkin Elmer), el cual mide la fosforilación del substrato CSF–1R, péptido de poli–glutamina–tirosina biotinilado (pEY–HTRF CisBio 61GT0BLD), como el descrito a continuación. El dominio de la quinasa etiquetado–His de CSF–1R (es decir, amino ácidos 568–912, GeneBank ID NM_005211; (ver página 25 líneas 13–19 de WO 2006/067445 para el listado de secuencia)) fue purificado a partir de células de insectos SF+Express infectadas con baculovirus (1.4 x 106 células/ml), comprimidas en prensa Francesa y cromatografiadas a través de posteriores columnas Qiagen Ni–NTA, Superflujo Mono Q HR 10/10, y Superdex 200 SEC. Rendimiento típico fue 245µg/l de la pelotica de células a >95% pureza.

La fosforilación del substrato CSF–1R en presencia y ausencia del compuesto de interés fue determinada. En resumen, 0.57 nM del substrato CSF–1R, 5nM pEY purificado, y compuesto fueron preincubados en 1x buffer durante 30 minutos a 25 °C. Las reacciones fueron iniciadas con adición de 90µM de trifosfato de adenosina (ATP) en 1x buffer e incubadas a 25 °C durante 60 minutos y las reacciones detenidas mediante la adición de 5µl de mezcla de detección consistiendo en 136mM NaCl, 102mM etilenodiamina ácido tetraacético, 1.65mg/ml BSA, 40ug/ml perlas donantes de Estreptavidina (Perkin Elmer 6760002), 40ug/ml perlas aceptoras de Tyr100 (Perkin Elmer 6760620). Las placas fueron incubadas a 25°C durante 18 horas en la oscuridad. El substrato fosforilatado fue detectado mediante un lector de placas EnVision (Perkin Elmer) excitación 680nm, emisión 520–620nm. Los datos fueron graficados e IC_{50} calculado usando Excel Fit (Microsoft).

Cuando se probaron en el ensayo i*n vitro* anterior, los compuestos de la presente invención exhibieron actividad menor de 30 µM. Por ejemplo los siguientes resultados fueron obtenidos:

Ejemplo No	IC_{50} (nM)
3	26
9	23
18	154

Formulaciones Farmacéuticas

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el aquí definido, en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable.

La composición puede estar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo como una tableta o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio.

En general las composiciones anteriores pueden ser preparadas de una manera convencional usando excipientes convencionales.

El compuesto de fórmula IA o IB normalmente será administrado a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del rango de 1–1000 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente efectiva. Preferiblemente una dosis diaria en el rango de 10–100 mg/kg es empleada. Sin embargo la dosis diaria necesariamente será variada en dependencia del hospedero tratado, la vía de administración particular, y la severidad de la enfermedad que está siendo tratada. Por consiguiente la dosificación óptima puede ser determinada por el médico que está tratando a cualquier paciente particular.

Usos

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Hemos encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son agentes efectivos contra el cáncer cuya propiedad se cree que surge de sus propiedades inhibidoras de la quinasa CSF–1R. Por consiguiente los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas solo o en parte por la quinasa CSF–1R, es decir los compuestos pueden ser usados para producir un efecto inhibidor de la quinasa CSF–1R en un animal de sangre caliente que necesita tal tratamiento.

De esta manera los compuestos de la presente invención proporcionan un método para tratar el cáncer caracterizado por la inhibición de la quinasa CSF–1R, es decir los compuestos

pueden ser usados para producir un efecto contra el cáncer mediado solo o en parte por la inhibición de la quinasa CSF-1R.

Tal compuesto de la invención se espera que posea un amplio rango de propiedades contra el cáncer ya que la expresión aberrante de CSF1R y/o CSF1 ha sido observada en múltiples cánceres humanos y líneas celulares derivadas, incluyendo pero no limitado a, tumores de mama, ovario, endometrial, próstata, pulmón, rinón y páncreas así como enfermedades hematológicas malignas incluyendo, pero no limitado a, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma de no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica. Mutaciones activantes también han sido reportadas en cáncer de pulmón y tejido hematopoyético y linfoide. Además, los macrófagos asociados al tumor han sido asociados con un pronóstico pobre en múltiples tipos de tumor incluyendo, pero no limitado a, cáncer de mama, endometrial, rinón, pulmón, vejiga y cervical, glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma uveal maligno y linfoma folicular. Se espera que un compuesto de la invención posea actividad anticáncer contra estos cánceres a través del efecto directo sobre el tumor y/o indirectamente a través del efecto sobre los macrófagos asociados al tumor. Alternativamente cánceres particulares incluyen el melanoma, tumores papilares de las tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, rinón, vejiga, próstata, mama y páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroide, pulmones y ovarios.

En un aspecto adicional de la invención, los compuestos de fórmula IA o IB también pueden ser de valor en el tratamiento de algunas indicaciones adicionales. Estas indicaciones incluyen, pero no están limitadas a la osteolisis asociada al tumor, osteoporosis incluyendo la pérdida ósea inducida por la ovariectomía, fracaso del implante ortopédico, trastornos autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico, artritis incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad inflamatoria del intestino; rechazo al transplante incluyendo los aloinjertos de médula ósea y renal y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer e histiocitosis de células de Langerhans. Un aspecto adicional de la presente invención por lo tanto incluye el tratamiento de una de más de estas enfermedades, particularmente la artritis incluyendo la artritis reumatoide y osteoartritis. Estas indicaciones también incluyen, pero no están

limitadas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos crónicos de la piel incluyendo la psoriasis.

De esta manera de acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente para su uso como un medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto inhibidor de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto contra el cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del melanoma, tumores papilares de las tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, rinón, vejiga, próstata, mama y páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroide, pulmones y ovarios.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cervical, endometrial, próstata, pulmón, rinón y páncreas; enfermedades hematológicas malignas incluyendo el síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma de no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma uveal maligno y linfoma folicular.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la osteolisis asociada al tumor, osteoporosis incluyendo la pérdida ósea

inducida por la ovariectomía, fracaso del implante ortopédico, trastornos autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico, artritis incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad inflamatoria del intestino; rechazo al transplante incluyendo los aloinjertos de médula ósea y renal y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos crónicos de la piel incluyendo la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido anteriormente.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para producir un efecto contra el cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido anteriormente.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método de tratar el melanoma, tumores papilares de las tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, rinón, vejiga, próstata, mama y páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroide, pulmones y ovarios, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el definido aquí anteriormente.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método de tratar tumores de mama, ovario, vejiga, cervical, endometrial, próstata, pulmón, rinón y páncreas; enfermedades hematológicas malignas incluyendo el síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma de no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma uveal maligno y linfoma folicular en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA

o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el definido aquí anteriormente.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método de tratar la osteolisis asociada al tumor, osteoporosis incluyendo la pérdida ósea inducida por la ovariectomía, fracaso del implante ortopédico, trastornos autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico, artritis incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad inflamatoria del intestino; rechazo al transplante incluyendo los aloinjertos de médula ósea y renal y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos crónicos de la piel incluyendo la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el definido aquí anteriormente.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en la producción de un efecto inhibidor de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en la producción de un efecto contra el cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del melanoma, tumores papilares de las tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, rinón, vejiga, próstata, mama y páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroide, pulmones y ovarios en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo, como el definido aquí anteriormente en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cervical, endometrial, próstata, pulmón, rinón y páncreas; enfermedades hematológicas malignas incluyendo el síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma de no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma uveal maligno y linfoma folicular en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la osteolisis asociada al tumor, osteoporosis incluyendo la pérdida ósea inducida por la ovariectomía, fracaso del implante ortopédico, trastornos autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico, artritis incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad inflamatoria del intestino; rechazo al transplante incluyendo los aloinjertos de médula ósea y renal y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos crónicos de la piel incluyendo la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente en la producción de un efecto inhibidor de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente en la producción de un efecto contra el cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente en el tratamiento del melanoma, tumores papilares de las tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, rinón, vejiga, próstata,

mama y páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroide, pulmones y ovarios.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente en el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cervical, endometrial, próstata, pulmón, rinón y páncreas; enfermedades hematológicas malignas incluyendo el síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma de no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma uveal maligno y linfoma folicular.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente en el tratamiento de osteolisis asociada al tumor, osteoporosis incluyendo la pérdida ósea inducida por la ovariectomía, fracaso del implante ortopédico, trastornos autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico, artritis incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad inflamatoria del intestino; rechazo al transplante incluyendo los aloinjertos de médula ósea y renal y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos crónicos de la piel incluyendo la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans.

El tratamiento inhibidor de la quinasa-CSF-1R definido aquí anteriormente puede aplicarse como una terapia única o puede implicar, además de los compuestos de la invención, la cirugía convencional o la radioterapia o quimioterapia. Esa quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se utiliza en oncología médica, tal como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfan y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tal como fluoropirimidinas como el 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorrubicina, daunomicina, epirrubicina, idarubicina, mitomicina C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de la

topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tal como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores hacia abajo de los receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) y los inhibidores de la 5α–reductasa como finasteride;

(iii) agentes que inhiben la invasión de las células del cáncer (por ejemplo los inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno de la uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen los anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti–erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti–erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores MEK, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la tirosina quinasa de la familia de EGFR tales como *N*–(3–cloro–4–fluorofenil)–7–metoxi–6–(3–morfolinopropoxi)quinazolin–4–amina (gefitinib, AZD1839), *N*–(3–etinilfenil)–6,7–bis(2–metoxietoxi)quinazolin–4–amina (erlotinib, OSI–774) y 6–acrilamido–*N*–(3–cloro–4–fluorofenil)–7–(3–morfolinopropoxi)quinazolin–4–amina (CI 1033)), por ejemplo los inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y por ejemplo los inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales antivascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como aquellos divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina αvβ3 y angiostatina);

(vi) agentes perjudiciales vasculares como Combretastatin A4 y compuestos divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que son dirigidas a los objetivos listados anteriormente, tal como ISIS 2503, una antisentido anti–ras;

(viii) aproximaciones a la terapia génica, incluyendo por ejemplo aproximaciones para reemplazar los genes aberrantes tal como las aproximaciones aberrantes p53 o la BRCA1 o BRCA2, GDEPT aberrantes (terapia con profármacos de enzimas dirigidas a los genes) tal como aquellas que usan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y aproximaciones para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia tal como la resistencia a múltiples drogas de la terapia génica;

(ix) aproximaciones de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo aproximaciones ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como la transfección con citocinas como la interleucina 2, interleucina 4 o el factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos, aproximaciones para disminuir la anergia de células T, aproximaciones usando células inmunes transfectadas tales como las células dendríticas transfectadas de citoquinas, aproximaciones usando líneas celulares tumorales transfectadas de citoquinas y aproximaciones usando anticuerpos antiidiotípicos;

(x) inhibidores del ciclo celular incluyendo por ejemplo inhibidores CDK (por ejemplo flavopiridol) y otros inhibidores de checkpoint del ciclo celular (por ejemplo checkpoint quinasa); inhibidores de aurora quinasa y otras quinasas involucradas en la mitosis y regulación de la citocinesis (por ejemplo cinesinas mitóticas); e inhibidores de la histona deacetilasa; y

(xi) antagonistas de la endotelina, incluyendo los antagonistas de la endotelina A, antagonistas de la endotelina B y antagonistas de la endotelina A y B; por ejemplo ZD4054 y ZD1611 (WO 96 40681), atrasentan e YM598.

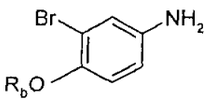
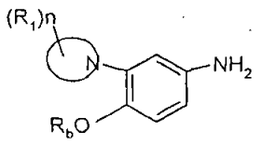
Tal tratamiento conjunto se puede lograr a través de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Esos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosis descrito aquí anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de dosis aprobado.

En adición a su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula IA o IB y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba in vitro e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la quinasa CSF–1R en los animales de laboratorio tal como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes

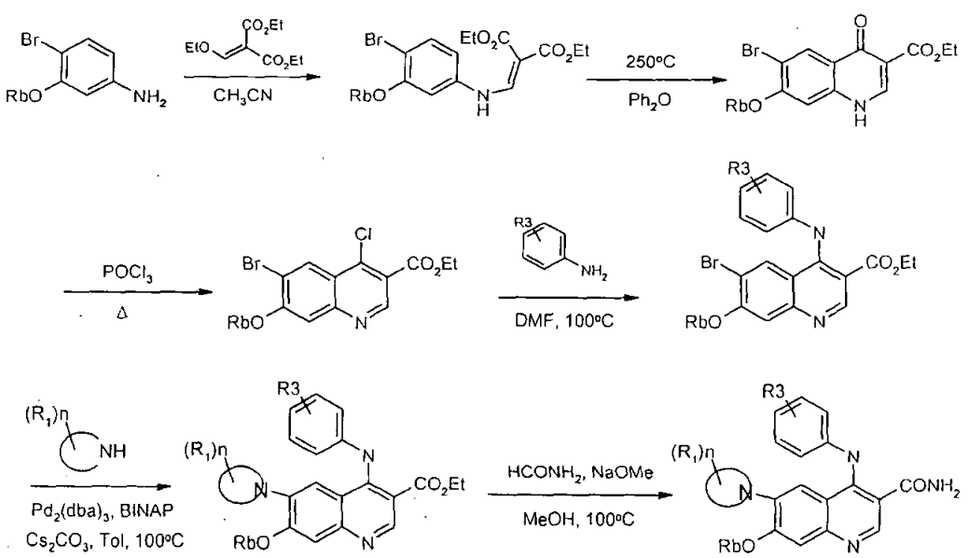
terapéuticos.

En la otra composición farmacéutica, proceso, método, uso y características de fabricación del medicamento anterior, las realizaciones preferidas y alternativas de los compuestos de la invención aquí descritos también aplican.

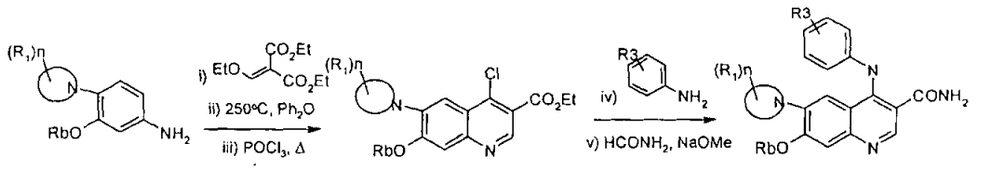
Procesos para la Fabricación

Los compuestos de fórmula 1A pueden ser preparados como se proporciona en los Esquemas 1 y 2. Las vías representadas en los esquemas pueden ser fácilmente adaptadas para la preparación de los compuestos de fórmula IB, mediante la selección del material de partida; que es usando  como un material de partida en el Esquema 1 o  como un material de partida en el Esquema 2, los compuestos de fórmula IB pueden ser obtenidos.

Esquema 1



Esquema 2



Ejemplos

La invención será ahora ilustrada mediante los siguientes ejemplos no limitativos en los cuales, a menos que se declare lo contrario:

(i) las temperaturas son dadas en grados Celsius (°C); las operaciones fueron llevadas a cabo a temperatura de la habitación o ambiente a menos que se declare lo contrario, o sea, a una temperatura en el rango de 18–25°C;

(ii) soluciones orgánicas fueron secadas sobre sulfato de sodio anhidro o sulfato de magnesio; la evaporación del solvente fue llevada a cabo usando un evaporador rotario bajo presión reducida (600–4000 Pascals; 4.5–30 mmHg) con una temperatura del baño de hasta 60 °C;

(iii) en general, el curso de las reacciones fue seguida por TLC y los tiempos de reacción son dados para ilustración solamente;

(iv) los productos finales tuvieron datos de espectro de resonancia magnética nuclear del protón (NMR) y/o espectro de masas satisfactorio;

(v) los rendimientos son dados para ilustración solamente y no son necesariamente aquellos que pueden ser obtenidos por desarrollo del proceso diligente; las preparaciones fueron repetidas si más material era requerido;

(vii) cuando es dado, el dato de NMR está en forma de valores delta para protones de diagnóstico mayor, dados en partes por millón (ppm) relativos al tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado a 400 MHz usando perdeuterio dimetil sulfóxido (DMSO–d_6) como solvente a menos que se indique lo contrario;

(vii) los símbolos químicos tienen su significado usual; unidades SI y símbolos son usados;

(viii) las proporciones de los solventes son dadas en términos de volumen:volumen (v/v); y

(ix) los espectros de masa fueron corridos con una energía del electrón de 70 voltios de electrones en el modo de ionización químico (CI) usando una sonda de exposición directa; donde la ionización indicada fue efectuada por impacto del electrón (EI), bombardeo de átomo rápido (FAB) o electrospray (ESP); valores para m/z son dados; generalmente, solamente los iones que indican la masa madre son reportados; y a menos que se declare lo contrario, el ión de masa cotizado es $(MH)^+$;

(x) cuando una síntesis es descrita siendo análoga a la descrita en un ejemplo previo las cantidades usadas son equivalentes en proporción milimolar a aquellas usadas en el ejemplo previo;

(xi) las siguientes abreviaturas han sido usadas:

DMF	*N,N*–dimetilformamida;
EtOAc	etil acetato;
MeOH	metanol;
DIEA	*N,N*–diisopropiletilamina;
HATU	*O*–(7–azabenzotriazol–1–il)–*N,N,N',N'*–tetrametiluronio hexafluorofosfato;
MP–carbonato	carbonato de metilpoliestireno trietilamonio macroporos;
THF	tetrahidrofurano;
DMSO	dimetilsulfóxido;

(xii) "ISCO" se refiere a la cromatografía de columna flash de fase normal usando cartuchos de gel de sílice preempacados de 12 g y 40 g usados de acuerdo con la instrucción de los fabricantes obtenida de ISCO, Inc, 4700 superior street Lincoln, NE, EE.UU.; y

(xiii) "Gilson HPLC" se refiere a una Columna HPLC de fase inversa YMC–AQC18 con dimensión de 20 mm/100 y 50 mm/250 en agua/MeCN con 0.1% TFA como fase móvil.

Ejemplo 1

4–[(2,3–Diclorofenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida

A una solución de etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato (Producto intermedio 1; 117 mg, 0.24 mmol) y formamida (47 µL, 1.2 mmol) en DMF anhidro bajo N_2 a 100°C fue añadida en forma de gotas durante 10 minutos una solución de NaOMe en MeOH (0.5 M, 1.44 mL, 0.72 mmol). Después de 2 horas a 100°C, la mezcla de reacción fue enfriada y vertida en agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc, secada (Na_2SO_4), filtrada, y concentrada para dar 38 mg de un sólido. ^{1}H NMR (CD_3OD): 8.92 (s, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.39 (m, 3 H), 7.01 (s, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.50 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.73 (m, 2 H); *m/z*: 460.

Ejemplos 2–173

Los siguientes Ejemplos fueron preparados por un método similar al Ejemplo 1 usando materiales de partida apropiados donde la purificación de los productos intermedios y

los compuestos finales fue en algunos casos realizada usando una cromatografía de columna ISCO o un sistema Gilson HPLC.

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
2	4–[(2,4–Diclorofenil) amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.82 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.97 (m, 4 H), 2.86 (m, 4 H), 2.52 (s, 3 H)	460	Producto intermedio 2
3	4–[(3,4–Diclorofenil) amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.79 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.27 (d, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.61 (m, 4 H), 3.27 (m, 2 H), 2.98 (m, 5 H)	460	Producto intermedio 3
4	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.81 (s, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 3.55 (m, 4 H), 3.29 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.90 (m, 2 H)	428	Producto intermedio 4
5	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–7–metoxi–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.89 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.70 (m, 4 H), 2.73 (m, 4 H)	447	Producto intermedio 5
6	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–7–metoxi–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.80 (s, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.74 (m, 4 H), 2.85 (m, 4 H)	415	Producto intermedio 6
7	4–[(3,4–Diclorofenil) amino]–7–metoxi–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.78 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.76 (m, 4 H), 2.90 (m, 4 H)	447	Producto intermedio 7

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
8	4–[(3,4–Diclorofenil) amino]–7–metoxi–6–piperidin–1–ilquinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.79 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 2.81 (m, 4 H), 1.63 (m, 4 H), 1.55 (m, 2 H)	445	Producto intermedio 8
9	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–6–metoxi–7–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.91 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.41 (m, 3 H), 6.95 (s, 1 H), 4.08 (m, 2 H), 3.67 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.33 (m, 4 H), 3.02 (s, 3 H)	460	Producto intermedio 9
10	4–[(3,4–Diclorofenil) amino]–6–metoxi–7–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.74 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 4.03 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.64 (m, 2 H), 3.30 (m, 4 H), 2.99 (s, 3 H)	460	Producto intermedio 10
11	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.80 (s, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 4.32 (q, 2 H), 3.54 (m, 4 H), 3.29 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.85 (m, 2 H), 1.56 (t, 3 H)	441	Producto intermedio 11
12	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.87 (s, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 6.93 (s, 1 H), 4.27 (q, 2 H), 3.43 (m, 4 H), 3.20 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 2.71 (m, 2 H), 1.49 (t, 3 H)	474	Producto intermedio 12
13	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–7–etoxi–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.78 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.24 (m, 3 H), 7.14 (m, 1 H), 4.30 (t, 2 H), 3.75 (m, 4 H), 2.86 (m, 4 H), 1.52 (t, 3 H)	429	Producto intermedio 13

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
14	4–[(3,4–Diclorofenil) amino]–7–etoxi–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.68 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 3.65 (m, 4 H), 2.83 (m, 4 H), 1.44 (t, 3 H)	461	Producto intermedio 14
15	tert–Butil 4–{3–(aminocarbonil)–4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–metoxiquinolin–6–il}piperazina–1–carboxilato	10.79 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.33 (m, 4 H), 2.68 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H)	545	Producto intermedio 15
16	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–7–fluoro–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.63 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.11 (m, 3 H), 2.82 (m, 4 H), 2.48 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H)	416	Producto intermedio 16
17	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–7–fluoro–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.84 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 2.82 (m, 4 H), 2.48 (m, 4 H), 2.25 (s, 3 H)	448	Producto intermedio 17
18	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–7–fluoro–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.84 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 3.78 (m, 4 H), 2.95 (m, 4 H)	403	Producto intermedio 18

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
19	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–5–fluoro–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.90 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.64 (t, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 2.94 (m, 4 H), 2.38 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H)	448	Producto intermedio 19
20	7–Etoxi–4–[(4–etilfenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.78 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.12 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 4.14 (q, 2 H), 2.63 (s, 4 H), 2.55 (q, 2 H), 2.30 (s, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H), 1.13 (t, 3 H)	434	Producto intermedio 20
21	4–[(3–Cloro–4–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.35 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.22 – 7.34 (m, 2 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.85 – 6.96 (m, 2 H), 4.18 (q, 2 H), 2.81 (s, 4 H), 2.37 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	458	Producto intermedio 21
22	4–[(3,4–Diclorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	8.78 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 4.19 (q, 2 H), 2.88 (s, 4 H), 2.43 (s, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 1.41 (t, 3 H)	474	Producto intermedio 22
23	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.80 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 4.19 (q, 2 H), 2.75 (s, 4 H), 2.38 (s, 4 H), 2.35 (q, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 0.97 (t, 3 H)	488	Producto intermedio 23

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
24	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-morfolin-4-ilquinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.42 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 6.88 (m, 2 H), 6.73 (m, 1 H), 6.05 (br s, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 3.72 (m, 4 H), 2.80 (m, 4 H), 1.50 (t, 3 H)	445	Producto intermedio 24
25	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-morfolin-4-ilquinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.42 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.02 (br s, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 3.70 (m, 4 H), 2.74 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H)	426	Producto intermedio 25
26	4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-morfolin-4-ilquinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.51 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 6.92 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.08 (br s, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 3.673 (m, 4 H), 2.79 (m, 4 H), 1.49 (t, 3 H)	447	Producto intermedio 26
27	7-Etoxi-4-[(4-etilfenil)amino]-6-morfolin-4-ilquinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.60 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.11 (d, 2 H), 6.97 (d, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 5.92 (br s, 2 H), 4.18 (q, 2 H), 3.66 (m, 4 H), 2.67 (m, 4 H), 2.59 (q, 2 H), 1.47 (t, 3 H), 1.18 (t, 3 H)	421	Producto intermedio 27
28	4-[(2,3-Diclorofenil) amino]-7-etoxi-6-morfolin-4-ilquinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.36 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 6.04 (br s, 2 H), 4.23 (q, 2 H), 3.72 (m, 4 H), 2.82 (m, 4 H), 1.50 (t, 3 H)	462	Producto intermedio 28

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
29	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	11.10 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.50 (m, 3 H), 7.36 (s, 1 H), 4.40 (q, 2 H), 3.60 (m, 4 H), 3.30 (m, 1 H), 3.20 (m, 4 H), 1.60 (t, 3 H), 1.50 (d, 6 H)	501	Producto intermedio 29
30	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.69 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 7.12 (m, 1 H), 6.54 (m, 2 H), 4.17 (q, 2 H), 3.14 (m, 2 H), 2.99 (m, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 2.42 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.69 (m, 2 H), 1.41 (t, 3 H)	487	Producto intermedio 30
31	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–7–etoxi–6–(3–hidroxipirrolidin–1–il)quinolina–3–carboxamida	11.99 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 4.12 (m, 3 H), 3.10 (m, 2 H), 2.90 (m, 2 H), 1.79 (m, 1 H), 1.69 (m, 1 H), 1.39 (t, 3 H)	460	Producto intermedio 31
32	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–6–{4–[2–(dimetilamino)etil] piperazin–1–il}–7–etoxiquinolina–3–carboxamida	10.80 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.80–3.00 (m, 12 H), 2.85 (s, 6 H), 1.48 (t, 3 H)	530	Producto intermedio 32
33	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–7–etoxi–6–[4–(2–metoxietil)piperazin–1–il]quinolina–3–carboxamida	11.10 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.49–3.10 (m, 10 H), 2.95 (t, 2 H), 1.45 (t, 3 H)	517	Producto intermedio 33

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
34	4–[(3,4–Diclorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_2Cl_2 10.42 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.05 (br s, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 2.86 (m, 4 H), 2.48 (m, 4 H), 2.39 (q, 2 H), 1.51 (t, 3 H), 1.05 (t, 3 H)	488	Producto intermedio 34
35	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.72 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 4.16 (q, 2 H), 2.72 (m, 4 H), 2.38 (m, 4 H), 2.32 (q, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 0.97 (t, 3 H)	456	Producto intermedio 35
36	4–[(3–Cloro–2–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.69 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.18 – 7.29 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 6.76 – 6.84 (m, 2 H), 4.18 (q, 2 H), 2.77 (s, 4 H), 2.35 (m, 6 H), 1.40 (t, 3 H), 0.97 (t, 3 H)	472	Producto intermedio 36
37	7–Etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]quinolina–3–carboxamida	10.78 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 6.87 (m, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 4.17 (q, 2 H), 2.71 (m, 4 H), 2.34 (m, 6 H), 2.13 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 0.97 (t, 3 H)	452	Producto intermedio 37
38	4–[(3–Cloro–4–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_2Cl_2 10.47 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.08 (br s, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 2.82 (m, 4 H), 2.47 (m, 4 H), 2.38 (q, 2 H), 1.50 (t, 3 H), 1.05 (t, 3 H)	472	Producto intermedio 38

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
39	7-Etoxi-4-[(4-etilfenil)amino]-6-(4-etilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.56 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 6.97 (d, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.01 (br s, 2 H), 4.17 (q, 2 H), 2.70 (m, 4 H), 2.60 (q, 2 H), 2.39 (m, 4 H), 2.36 (q, 2 H), 1.47 (t, 3 H), 1.19 (t, 3 H), 1.04 (t, 3 H)	448	Producto intermedio 39
40	6-[4-(2-Cianoetil) piperazin-1-il]-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxamida	10.80 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.80-2.45 (m, 12 H), 1.40 (t, 3 H)	512	Producto intermedio 40
41	4-[(2,3-Diclorofenil) amino]-7-etoxi-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)quinolina-3-carboxamida	12.40 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 3.00 (m, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H), 1.32 (m, 5 H)	474	Producto intermedio 41
42	7-Etoxi-4-[(4-etilfenil)amino]-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.71 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.11 (d, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 4.13 (q, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.86 (m, 2 H), 2.555 (m, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.65 (m, 2 H), 1.39 (t, 3 H), 1.13 (t, 3 H)	448	Producto intermedio 42

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
43	4-[(2,4-Difluorofenil) amino]-7-etoxi-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.60 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 6.97 (m, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.87 (d, 1 H), 4.29 (m, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.45 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 3.00 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.46 (t, 3 H)	428	Producto intermedio 43
44	4-[(2,4-Difluorofenil) amino]-7-etoxi-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.78 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 4.67 (d, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 3.10 (m, 2 H), 2.46 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.45 (m, 5 H)	442	Producto intermedio 44
45	4-[(3,4-Diclorofenil) amino]-7-etoxi-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_3OD 8.79 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 2.96 (m, 4 H), 2.65 (m, 5 H), 1.51 (t, 3 H), 1.10 (d, 6 H)	502	Producto intermedio 45
46	4-[(2,4-Difluorofenil) amino]-7-etoxi-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_3OD 8.76 (s, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 3.58 (m, 5 H), 3.26 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 1.55 (t, 3 H), 1.42 (d, 6 H)	470	Producto intermedio 46
47	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_3OD 8.81 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 2.91 (m, 4 H), 2.69 (m, 5 H), 1.51 (t, 3 H), 1.11 (d, 6 H)	486	Producto intermedio 47

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
48	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_3OD 8.78 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 4.23 (q, 2 H), 2.83 (m, 4 H), 2.68 (m, 1 H), 2.65 (m, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 1.50 (t, 3 H), 1.11 (d, 6 H)	466	Producto intermedio 48
49	4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_3OD 8.77 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.16 (dd, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 2.96 (m, 4 H), 2.77 (m, 1 H), 2.74 (m, 4 H), 1.51 (t, 3 H), 1.13 (d, 6 H)	486	Producto intermedio 49
50	4-[(2,4-Difluorofenil) amino]-7-etoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.70 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.20 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.55 (m, 7 H), 1.80 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H)	455	Producto intermedio 50
51	4-[(2,3-Diclorofenil) amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	10.78 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.75 (m, 4 H), 2.60 (m, 1 H), 2.46 (m, 4 H), 0.95 (d, 6 H)	488	Producto intermedio 51
52	4-[(2,4-Difluorofenil) amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	10.72 (s, 1 H), 9.86 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 2.70-2.45 (m, 9 H), 0.95 (d, 6 H)	455	Producto intermedio 52

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
53	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–7–metoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxamida	8.90 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.20 (m, 2 H), 3.10 (m, 2 H), 2.50 (m, 4 H), 2.25 (s, 3 H), 1.75 (m, 2 H)	474	Producto intermedio 53
54	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–7–metoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.65 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 6.75 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.10 (m, 4 H), 3.00 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.69 (m, 2 H)	441	Producto intermedio 54
55	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–6–(4–etilpiperazin–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxamida	10.70 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.75 (m, 4 H), 2.55 (m, 6 H), 0.95 (t, 3 H)	474	Producto intermedio 55
56	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–6–(4–etilpiperazin–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxamida	10.80 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.75 (m 4 H), 2.38 (m, 4 H), 2.31 (q, 2 H), 1.00 (t, 3 H)	441	Producto intermedio 56
57	4–[(3,4–Diclorofenil) amino]–6–(4–etilpiperazin–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxamida	$CDCl_3$ 10.45 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.03 (d, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.89 (s, 4 H), 2.54 (s, 4 H), 2.44 (q, 2 H), 1.09 (t, 3 H)	474	Producto intermedio 57

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
58	4–[(3,4–Diclorofenil) amino]–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxamida	10.11 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.84 (s, 4 H), 2.63 (s, 1 H), 2.48 (s, 4 H), 0.96 (d, 6 H)	488	Producto intermedio 58
59	4–[(3,4–Diclorofenil) amino]–7–metoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxamida	$CDCl_3$ 10.40 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.25 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.64 (m, 4 H), 2.40 (br s, 3 H), 1.87 (m, 2 H)	474	Producto intermedio 59
60	4–[(3,4–Diclorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.72 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 4.23 (q, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.76 (m, 2 H), 2.65 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.53 (t, 3 H)	488	Producto intermedio 60
61	7–Etoxi–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.73 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 6.75 (d, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 2.64 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.89 (m, 2 H), 1.52 (t, 3 H)	452	Producto intermedio 61
62	4–[(3–Cloro–4–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.71 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 4.23 (q, 2 H), 3.24 (m, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.68 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.94 (m, 2 H), 1.52 (t, 3 H)	472	Producto intermedio 62

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
63	4–[(2–Fluorofenil) amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.85 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.68 – 7.06 (m, 6 H), 3.84 (s, 3 H), 2.65 (s, 4 H), 2.24 (s, 4 H), 2.08 (s, 3 H)	410	Producto intermedio 63
64	tert–Butil 4–{3–(aminocarbonil)–4–[(3–cloro–4–fluorofenil) amino]–7–etoxi quinolin–6–il}piperazina–1–carboxilato	CD_2Cl_2 10.42 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.72 (m, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.44 (m, 4 H), 2.76 (m, 4 H), 1.50 (t, 3 H), 1.44 (s, 9 H)	544	Producto intermedio 64
65	tert–Butil 4–{3–(aminocarbonil)–7–etoxi–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino] quinolin–6–il}piperazina–1–carboxilato	CD_2Cl_2 10.50 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 3.42 (m, 4 H), 2.70 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H), 1.44 (s, 9 H)	523	Producto intermedio 65
66	tert–Butil 4–{3–(aminocarbonil)–4–[(3–cloro–2–fluorofenil) amino]–7–etoxi quinolin–6–il}piperazina–1–carboxilato	CD_2Cl_2 10.51 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 6.85 (m, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 3.46 (m, 4 H), 2.76 (m, 4 H), 1.50 (t, 3 H), 1.44 (s, 9 H)	544	Producto intermedio 66

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
67	7–Metoxi–4–[(3–metoxi–2–metilfenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.96 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.80–6.85 (m, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 6.28 (d, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 2.54 (s, 4 H), 2.22 (s, 4 H), 2.12 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H)	436	Producto intermedio 67
68	4–[(4–Cloro–2–metilfenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.73 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.40–7.41 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.10–7.13 (m, 1 H), 6.67 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 2.68 (s, 4 H), 2.34 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H)	440	Producto intermedio 68
69	4–[(3–Cloro–2–metilfenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.85 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.09 (t, 1 H), 6.65 (m, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 2.65 (m, 4 H), 2.50 (s, 3 H), 2.30 (m, 4 H), 1.40 (t, 3 H)	453	Producto intermedio 69
70	4–[(3–Cloro–2–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.70 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 2.75 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H), 2.30 (m, 4 H), 1.40 (t, 3 H)	457	Producto intermedio 70
71	7–Etoxi–4–[(3–etilfenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.70 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 6.90–6.70 (m, 4 H), 4.20 (q, 2 H), 2.70 (m, 4 H), 2.50 (m, 5 H), 2.30 (m, 4 H), 1.40 (t, 3 H), 1.10 (t, 3 H)	433	Producto intermedio 71

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
72	4–[(3–Clorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	THF–d8 10.38 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.09–7.15 (m, 3 H), 6.74–6.81 (m, 4 H), 4.07 (q, 2 H), 2.70 (s, 4 H), 2.26 (s, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 1.86 (t, 3 H)	440	Producto intermedio 72
73	4–[(2–Cloro–4–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.85 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 2.80 (m, 4 H), 2.40 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H)	457	Producto intermedio 73
74	4–[(4–Cloro–2–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.64 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.80 (m, 4 H), 2.35 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	457	Producto intermedio 74
75	7–Etoxi–4–[(3–metilfenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.70 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 6.80 (m, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 2.75 (m, 4 H), 2.37 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H)	419	Producto intermedio 75
76	4–[(2–Cloro–3–metilfenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.80 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 6.53 (m, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 2.69 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 2.30 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H)	453	Producto intermedio 76

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
77	7-Etoxi-4-[(3-fluoro-2-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.75 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.70 (m, 4 H), 2.35 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H)	437	Producto intermedio 77
78	4-[(3,4-Difluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	THF-d8 10.99 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 6.73 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.84 (s, 4 H), 2.41 (s, 4 H), 2.23 (s, 3 H)	428	Producto intermedio 78
79	7-Metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-{[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino}quinolina-3-carboxamida	THF-d8 10.96 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.02 (t, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.63 (s, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 2.21 (s, 4 H), 2.06 (s, 3 H)	474	Producto intermedio 79
80	4-[(4-Clorofenil) amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	THF-d8 10.86 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 6.78 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 2.68 (s, 4 H), 2.25 (s, 4 H), 2.09 (s, 3 H)	426	Producto intermedio 80
81	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metil piperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	THF-d8 10.85 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.64-6.89 (m, 5 H), 3.82 (s, 3 H), 2.63 (s, 4 H), 2.24 (s, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H)	424	Producto intermedio 81

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
82	7-Metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-{[3-(trifluorometil) fenil]amino}quinolina-3-carboxamida	THF-d8 10.96 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.23 (m, 3 H), 6.89 (m, 4 H), 4.09 (s, 3 H), 2.81 (s, 4 H), 2.37 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H)	460	Producto intermedio 82
83	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.47 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 6.02 (br s, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 2.81 (m, 4 H), 2.48 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H)	438	Producto intermedio 83
84	4-[(3-Cloro-2-metilfenil)amino]-7-etoxi-6-(4-etil piperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.80 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.65 (s, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 2.66 (m, 4 H), 2.50 (s, 3 H), 2.35 (m, 6 H), 1.40 (t, 3 H), 0.98 (t, 3 H)	467	Producto intermedio 84
85	4-[(3-Cloro-2-metilfenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.46 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.05 (br s, 2 H), 4.17 (q, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.52 (m, 4 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.68 (m, 2 H), 1.49 (t, 3 H)	467	Producto intermedio 85

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
86	7-Etoxi-6-(4-etilpiperazin-1-il)-4-[(3-fluoro-2-metilfenil)amino] quinolina-3-carboxamida	10.80 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.54 (m, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 2.66 (m, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 2.40 (m, 6 H), 1.45 (t, 3 H), 1.05 (t, 3 H)	451	Producto intermedio 86
87	7-Etoxi-4-[(3-fluoro-2-metilfenil)amino]-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.30 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 6.65 (m, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.42 (d, 1 H), 4.05 (q, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.40 (m, 2 H), 2.20 (s, 6 H), 1.69 (m, 2 H), 1.36 (t, 3 H)	451	Producto intermedio 87
88	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.79 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 4.17 (q, 2 H), 2.68 (s, 4 H), 2.32 (s, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H)	439	Producto intermedio 88
89	7-Etoxi-4-[(3-metoxi-2-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.89 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 4.14 (q, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.59 (s, 4 H), 2.27 (s, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H)	450	Producto intermedio 89
90	4-[(2,5-Difluorofenil) amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_3OD 8.82 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 6.58 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 2.93 (m, 4 H), 2.55 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 1.52 (t, 3 H)	442	Producto intermedio 90

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
91	4–[(2,5–Difluorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.82 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 6.58 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 2.95 (m, 4 H), 2.59 (m, 4 H), 2.48 (q, 2 H), 1.52 (t, 3 H), 1.11 (t, 3 H)	456	Producto intermedio 91
92	4–[(2,5–Difluorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.76 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 6.51 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.68 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.93 (m, 2 H), 1.54 (t, 3 H)	456	Producto intermedio 92
93	7–Etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)–4–[(2–fluoro–4–metilfenil)amino] quinolina–3–carboxamida	10.79 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 4.16 (q, 2 H), 2.68 (s, 4 H), 2.36 (s, 4 H), 2.31 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H), 0.97 (t, 3 H)	453	Producto intermedio 93
94	4–[(3,4–Dimetilfenil) amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.74 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 2.65 (s, 4 H), 2.29 (s, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H)	435	Producto intermedio 94

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
95	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–6–etoxi–7–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.55 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.98 (d, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 3.65 (q, 2 H), 3.15 (s, 4 H), 2.48 (s, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 1.21 (t, 3 H)	442	Producto intermedio 95
96	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–6–etoxi–7–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.65 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 3.66 (q, 2 H), 3.17 (s, 4 H), 2.49 (s, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 1.21 (t, 3 H)	474	Producto intermedio 96
97	4–[(2,3–Difluorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.65 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 6.65 (m, 1 H), 4.16 (q, 2 H), 2.75 (m, 4 H), 2.35 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	441	Producto intermedio 97
98	4–[(2,3–Dimetilfenil) amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.98 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 6.65 (m, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 2.60 (m, 4 H), 2.30 (m, 7 H), 2.20 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	433	Producto intermedio 98
99	4–[(4–Cloro–3–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.15 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.98–6.90 (m, 2 H), 6.70 (d, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.90 (m, 4 H), 2.40 (m, 4 H), 1.40 (t, 3 H)	458	Producto intermedio 99

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
100	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–6–etoxi–7–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.65 (s, 1 H), 8.92 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.23 (d, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 3.66 (q, 2 H), 3.18 (s, 4 H), 2.51 (s, 4 H), 2.37 (q, 2 H), 1.21 (t, 3 H), 1.03 (t, 3 H)	488	Producto intermedio 100
101	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–6–etoxi–7–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.57 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.99 (m, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 3.66 (q, 2 H), 3.17 (s, 4 H), 2.51 (s, 4 H), 2.39 (q, 2 H), 1.21 (t, 3 H), 1.04 (t, 3 H)	456	Producto intermedio 101
102	4–[(3–Cloro–2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–etil piperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.60 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 6.95 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.80 (m, 4 H), 2.40 (m, 4 H), 2.31 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 1.00 t, 3 H)	489	Producto intermedio 102
103	4–[(3–Cloro–2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.60 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.00 (m, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.80 (m, 4 H), 2.39 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	475	Producto intermedio 103
104	4–[(3–Cloro–4–fluorofenil)amino]–6–etoxi–7–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.12 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 3.81 (q, 2 H), 3.19 (s, 4 H), 2.48 (s, 4 H), 2.25 (s, 3 H), 1.27 (t, 3 H)	458	Producto intermedio 104

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
105	4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-6-etoxi-7-(4-etilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.17 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 3.85 (q, 2 H), 3.24 (s, 4 H), 2.61 (s, 4 H), 2.44 (q, 2 H), 1.32 (t, 3 H), 1.10 (t, 3 H)	472	Producto intermedio 105
106	4-{[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	THF-d8 11.14 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.64 (m, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.72 (s, 4 H), 2.23 (s, 4 H), 2.08 (s, 3 H)	478	Producto intermedio 106
107	4-[(2-Cloro-4-fluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.95 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.87 (m, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.79 (s, 4 H), 2.37 (s, 4 H), 2.19 (s, 3 H)	444	Producto intermedio 107
108	7-Metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-{[3-(trifluorometoxi) fenil]amino}quinolina-3-carboxamida	10.37 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.31-7.38 (m, 2 H), 6.85-6.96 (m, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 2.76 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.16 (s, 3 H)	476	Producto intermedio 108
109	4-[(2,6-Dimetilfenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	11.39 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.15-7.20 (m, 4 H), 6.64 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.44 (s, 4 H), 2.28 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 2.06 (s, 6 H)	420	Producto intermedio 109

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
110	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–etil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.55 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.20 (m, 2 H), 4.25 (m, 2 H), 3.15 (m, 6 H), 2.80 (m, 2 H), 2.30 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 1.50 (t, 3 H), 1.25 (t, 3 H)	469	Producto intermedio 110
111	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–6–(4–etil–1,4–diazepan–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxamida	9.00 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.40–7.32 (m, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.20 (m, 4 H), 2.95 (m, 2 H), 2.70 (m, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.29 (t, 3 H)	487	Producto intermedio 111
112	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–etil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.00 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.30 (m, 3 H), 6.80 (s, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.15 (m, 4 H), 2.85 (m, 2 H), 2.60 (m, 2 H), 2.15 (m, 2 H), 2.00 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 1.15 (t, 3 H)	501	Producto intermedio 112
113	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–7–isopropoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.74 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 2.71 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 1.34 (d, 6 H)	457	Producto intermedio 254
114	4–[(3,4–Diclorofenil) amino]–7–isopropoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.13 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.87 (m, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 2.86 (s, 4 H), 2.39 (s, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.36 (d, 6 H)	490	Producto intermedio 255

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
115	4–[(3–Cloro–2–fluorofenil)amino]–7–isopropoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.66 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 2.83–2.50 (m, 8 H), 2.36 (s, 3 H), 1.37 (d, 6 H)	474	Producto intermedio 256
116	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–7–isopropoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.83 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 2.74 (s, 4 H), 2.36 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 1.37 (d, 6 H)	490	Producto intermedio 257
117	4–[(3–Cloro–4–fluorofenil)amino]–7–isopropoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.37 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.91 (s, 2 H), 4.86 (m, 1 H), 2.82 (s, 4 H), 2.41 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.36 (d, 6 H)	474	Producto intermedio 258
118	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxamida	10.39 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 3.68 (m, 4 H), 2.94 (m, 4 H)	384	Producto intermedio 259
119	4–[(3–Cloro–4–fluorofenil)amino]–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxamida	9.83 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.28 (t, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 3.71 (m, 4 H), 3.05 (m, 4 H)	401	Producto intermedio 260

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
120	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxamida	10.56 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.89 (d, 2 H), 7.65 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 3.66 (m, 4 H), 2.94 (m, 4 H)	417	Producto intermedio 261
121	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.40 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 6.99 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 2.94 (m, 4 H), 2.34 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H)	398	Producto intermedio 262
122	4–[(2,4–Diclorofenil) amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.52 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (m, 2 H), 7.70 (d, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 6.58 (m, 2 H), 2.96 (m, 4 H), 2.34 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H)	430	Producto intermedio 263
123	4–[(3,4–Diclorofenil) amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	9.67 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.84 (m, 1 H), 3.16 (m, 4 H), 2.48 (m, 4 H), 2.25 (s, 3 H)	430	Producto intermedio 264
124	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.83 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 3.62 (m, 2 H), 3.54 (m, 2 H), 3.21 (m, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H)	429	Producto intermedio 265

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
125	tert–Butil 4–{3–(aminocarbonil)–4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxiquinolin–6–il}piperazina–1–carboxilato	CD_2Cl_2 10.20 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.40 (d, 1 H), 4.05 (q, 2 H), 3.25 (m, 4 H), 2.60 (m, 4 H), 1.32 (t, 3 H), 1.28 (s, 9 H)	560	Producto intermedio 113
126	tert–Butil 4–{3–(aminocarbonil)–4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–metoxiquinolin–6–il}piperazina–1–carboxilato	10.60 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.25 (m, 4 H), 2.59 (m, 4 H), 1.31 (s, 9 H)	513	Producto intermedio 114
127	tert–Butil 4–{3–(aminocarbonil)–4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–metoxiquinolin–6–il}–1,4–diazepano–1–carboxilato		527	Producto intermedio 115
128	tert–Butil 4–{3–(aminocarbonil)–4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxiquinolin–6–il}–1,4–diazepano–1–carboxilato	$CDCl_3$ 10.63 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 6.70 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.20 (m, 4 H), 3.13 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.25–1.18 (d, 9 H)	573	Producto intermedio 116

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
129	tert–Butil 4–{3–(aminocarbonil)–4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxiquinolin–6–il}piperazina–1–carboxilato	$CDCl_3$ 10.60 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 6.90 (m, 3 H), 6.75 (m, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.50 (m, 4 H), 2.75 (m, 4 H), 1.40 (t, 3 H), 1.38 (s, 9 H)	527	Producto intermedio 117
130	tert–Butil 4–{3–(aminocarbonil)–4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxiquinolin–6–il}–1,4–diazepano–1–carboxilato		541	Producto intermedio 118
131	tert–Butil 4–{3–(aminocarbonil)–4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–metoxiquinolin–6–il}–1,4–diazepano–1–carboxilato		560	Producto intermedio 119
132	4–[(2–Fluoro–5–metilfenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.82 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 6.72 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.69 (s, 4 H), 2.34 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H)	424	Producto intermedio 120
133	4–[(2,5–Difluorofenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.68 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 6.88 (m, 2 H), 6.64 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.78 (s, 4 H), 2.38 (s, 4 H), 2.18 (s, 3 H)	428	Producto intermedio 121

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
134	4–[(3–Cloro–2–metilfenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.86 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 6.68 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.64 (s, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 2.33 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H)	440	Producto intermedio 122
135	4–[(2–Cloro–3–metilfenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.81 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.54 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 2.66 (s, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 2.33 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H)	440	Producto intermedio 123
136	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–6–[3–(dimetilamino)pirrolidin–1–il]–7–metoxi quinolina–3–carboxamida	THF–d_8 10.76 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.71 (m, 3 H), 6.37 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.20 (m, 1 H), 3.00 (t, 1 H), 2.89 (t, 1 H), 2.43 (m, 2 H), 2.04 (s, 6 H), 1.85 (m, 1 H), 1.56 (m, 1 H)	442	Producto intermedio 124
137	4–[(3–Cloro–2–fluorofenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.69 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.74 (s, 4 H), 2.36 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H)	444	Producto intermedio 125
138	4–[(3–Cloro–5–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metil piperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	$CDCl_3$ 10.37 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.71 (m, 2 H), 6.51 (d, 1 H), 4.23 (q, 2 H), 2.93 (s, 4 H), 2.53 (s, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 1.54 (t, 3 H)	459	Producto intermedio 126

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
139	7-Etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-[(2,3,4-trifluorofenil) amino]quinolina-3-carboxamida	$CDCl_3$ 10.41 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 6.61 (m, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 2.87 (s, 4 H), 2.52 (s, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 1.52 (t, 3 H)	460	Producto intermedio 127
140	4-[(5-Cloro-2-metilfenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	$CDCl_3$ 10.46 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 2.80 (s, 4 H), 2.49 (s, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.52 (t, 3 H)	455	Producto intermedio 128
141	7-Etoxi-4-[(4-metoxi-2-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	$CDCl_3$ 10.68 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 6.78 (d, 1 H), 6.62 (dd, 1 H), 5.92 (br s, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.71 (s, 4 H), 2.44 (s, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 1.48 (t, 3 H)	451	Producto intermedio 129
142	4-{[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil] amino}-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	$CDCl_3$ 10.43 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.00 (br s, 2 H), 4.23 (q, 2 H), 2.86 (s, 4 H), 2.50 (s, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 1.53 (t, 3 H)	509	Producto intermedio 130
143	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.26 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.01 (t, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.64 (m, 2 H), 6.53 (s, 1 H), 3.87 (q, 2 H), 2.91 - 3.04 (m, 5 H), 2.82 (s, 2 H), 2.16 (s, 2 H), 1.08 (t, 3 H)	474	Producto intermedio 131

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
144	4-[(2,3-Diclorofenil)amino]-7-(4-etilpiperazin-1-il)-6-metoxiquinolina-3-carboxamida	10.71 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 3.16 (m, 4 H), 2.52 (m, 4 H), 2.37 (q, 2 H), 1.02 (t, 3 H)	474	Producto intermedio 132
145	4-[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]-6-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.37 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 6.76 (d, 1 H), 6.09 (br, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.22 (s, 4 H), 2.55 (s, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H)	424	Producto intermedio 133
146	7-(4-Etilpiperazin-1-il)-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-metoxiquinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.36 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 6.77 (d, 1 H), 6.06 (br, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.23 (s, 4 H), 2.60 (s, 4 H), 2.44 (q, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.09 (t, 3 H)	438	Producto intermedio 134
147	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-6-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.33 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 6.04 (br, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.24 (s, 4 H), 2.55 (s, 4 H), 2.31 (s, 3 H)	444	Producto intermedio 135
148	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-(4-etilpiperazin-1-il)-6-metoxiquinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.33 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 6.02 (br, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.25 (s, 4 H), 2.60 (s, 4 H), 2.45 (q, 2 H), 1.09 (t, 3 H)	458	Producto intermedio 136

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
149	4-[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]-6-metoxi-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.35 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.82 (m, 2 H), 6.77 (d, 1 H), 6.16 (br, 2 H), 3.48 (m, 4 H), 3.40 (s, 3 H), 2.77 (m, 2 H), 2.64 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.03 (m, 2 H)	437	Producto intermedio 137
150	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-6-metoxi-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.36 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 6.79 (m, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 5.91 (br, 2 H), 3.49 (m, 4 H), 3.44 (s, 3 H), 2.76 (m, 2 H), 2.63 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.02 (m, 2 H)	441	Producto intermedio 138
151	4-[(2-Cloro-3-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.39 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.71 (m, 2 H), 5.95 (br, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 2.86 (s, 4 H), 2.44 (s, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 1.50 (t, 3 H)	458	Producto intermedio 139
152	4-[(2-Cloro-3-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-etilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.38 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.71 (m, 2 H), 6.10 (br, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 2.87 (s, 4 H), 2.48 (s, 4 H), 2.39 (q, 2 H), 1.50 (t, 3 H), 1.05 (t, 3 H)	472	Producto intermedio 140
153	4-[(2-Cloro-3-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.36 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.71 (m, 2 H), 5.98 (br, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 2.85 (s, 4 H), 2.64 (m, 1 H), 2.57 (s, 4 H), 1.51 (t, 3 H), 1.03 (d, 6 H)	486	Producto intermedio 141

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
154	*tert*–Butil 4–{3–(aminocarbonil)–7–etoxi–4–[(2–fluoro–4–metilfenil)amino]quinolin–6–il}piperazina–1–carboxilato	CD_2Cl_2 10.61 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 3.46 (m, 4 H), 2.71 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 1.51 (t, 3 H), 1.49 (s, 9 H)	524	Producto intermedio 142
155	4–[(2,3–Diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(3–oxopiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.80 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 3.18 (s, 2 H), 3.11 (s, 2 H), 1.42 (t, 3 H)	474	Producto intermedio 143
156	7–Etoxi–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]–6–(3–oxopiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.72 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 6.88 (s, 2 H), 6.73 (d, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.18 (m, 4 H), 3.03 (m, 2 H), 1.41 (t, 3 H)	438	Producto intermedio 144
157	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–7–etoxi–6–(3–oxopiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	MeOD 8.78 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 1.51 (t, 3 H)	442	Producto intermedio 145
158	4–[(2–Cloro–4–metilfenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.85 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 6.65 (m, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 2.69 (s, 4 H), 2.30 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	454	Producto intermedio 146

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
159	7-Etoxi-4-{[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil] amino}-6-(4-metil piperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.65 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.40-7.15 (m, 4 H), 6.85 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.80 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	492	Producto intermedio 147
160	4-[(2,4-Dimetoxi fenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.75 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.85-6.70 (m, 3 H), 6.50 (d, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.75 (s, 6 H), 2.65 (s, 4 H), 2.30 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	466	Producto intermedio 148
161	4-[(2-Cloro-4-fluoro-5-metilfenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metil piperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.95 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 2.80 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H)	472	Producto intermedio 149
162	4-[(5-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metil piperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.70 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.80 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	458	Producto intermedio 150
163	7-Etoxi-4-{[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil] amino}-6-(4-metil piperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.55 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.30 (m, 3 H), 6.70 (m, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.75 (s, 4 H), 2.30 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	504	Producto intermedio 151

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
164	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il) quinolina–3–carboxamida	11.33 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.67 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 4.79 (m, 2 H), 4.32 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.30 (m, 4 H), 2.86 (m, 4 H), 2.66 (s, 3 H)	506	Producto intermedio 159
165	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il) quinolina–3–carboxamida	10.73 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.75 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H)	472	Producto intermedio 160
166	4–[(2–Fluoro–4–metilfenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.80 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.92 (m, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 4.23 (m, 2 H), 3.74 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.70 (s, 4 H), 2.32 (s, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H)	468	Producto intermedio 161
167	4–[(2–Cloro–3–fluorofenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	11.14 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 4.78 (m, 2 H), 4.29 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.34 (s, 4 H), 2.88 (s, 4 H), 2.67 (s, 3 H)	488	Producto intermedio 164
168	4–[(2–Fluoro–5–metilfenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida	11.36 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.39 (m, 3 H), 7.20 (m, 1 H), 4.75 (m, 2 H), 4.28 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.27 (s, 4 H), 2.84 (s, 4 H), 2.65 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H)	468	Producto intermedio 156

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
169	4-[(2,5-Difluorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.66 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 6.86 (m, 2 H), 6.62 (m, 1 H), 4.27 (m, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.81 (s, 4 H), 2.37 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H)	472	Producto intermedio 157
170	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.70 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.75 (m, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.74 (s, 4 H), 2.34 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H)	488	Producto intermedio 158
171	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-morfolin-4-ilquinolina-3-carboxamida	10.82 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.92 (m, 3 H), 4.24 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 3.62 (m, 4 H), 3.36 (s, 3 H), 2.69 (s, 4 H), 2.27 (s, 3 H)	455	Producto intermedio 152
172	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-(2-metoxietoxi) quinolina-3-carboxamida	10.78 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 4.23 (m, 2 H), 3.72 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.68 (s, 4 H), 2.60 (m, 1 H), 2.43 (s, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 0.96 (d, 6 H)	496	Producto intermedio 153

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
173	4-[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-(2-metoxietoxi) quinolina-3-carboxamida	10.75 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 2.71 (s, 4 H), 2.60 (m, 1 H), 2.45 (s, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 0.96 (d, 6 H)	496	Producto intermedio 154

Ejemplo 174

4–[(2,3–Diclorofenil)amino]–7–metoxi–6–piperazin–1–ilquinolina–3–carboxamida dihidrocloruro

A una solución de ácido trifluoroacético/diclorometano (10 mL, 1:1) fue añadido *tert*–butil 4–{3–(aminocarbonil)–4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–metoxiquinolin–6–il}piperazina–1–carboxilato (Ejemplo 15, 250 mg, 0.46 mmol). Después de 2 horas, el solvente fue eliminado bajo presión reducida, el residuo fue tomado en MeOH (3 mL) y acidificado con HCl etereal. Los cristales resultantes fueron recogidos, lavados con Et_2O y secados para dar un sólido (160 mg). ^1H NMR: 11.95 (s, 1 H), 9.28 (s, 2 H), 9.00 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.59 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.17 (m, 4 H), 3.07 (m, 4 H); *m/z*: 445

Ejemplos 175–185

Los siguientes compuestos fueron preparados por un método similar al Ejemplo 174 usando materiales de partida apropiados. Algunos ejemplos fueron aislados como las sales de hidrocloruro.

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
175	4–[(2,3–Diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–piperazin–1–ilquinolina–3–carboxamida	10.78 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.86 (m, 4 H), 2.75 (m, 4 H), 1.41 (t, 3 H)	460	Ejemplo 125
176	4–[(2,4–Difluorofenil)amino]–7–metoxi–6–piperazin–1–ilquinolina–3–carboxamida	10.80 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.45 (m, 2 H), 3.20 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.70 (m, 2 H)	413	Ejemplo 126
177	6–(1,4–Diazepan–1–il)–4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–metoxiquinolina–3–carboxamida	10.60 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 6.65 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.70 (m, 1 H), 3.00 (m, 4 H), 2.65 (m, 4 H), 1.55 (m, 2 H)	427	Ejemplo 127

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
178	4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-piperazin-1-ilquinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.41 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 6.72 (m, 1 H), 6.14 (br s, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 2.89 (m, 4 H), 2.76 (m, 4 H), 1.50 (t, 3 H)	444	Ejemplo 64
179	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-piperazin-1-ilquinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.45 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.90 (m, 4 H), 2.73 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H)	424	Ejemplo 65
180	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-piperazin-1-ilquinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.51 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 6.90 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 5.96 (br s, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 2.92 (m, 4 H), 2.76 (m, 4 H), 1.50 (t, 3 H)	444	Ejemplo 66
181	6-(1,4-Diazepan-1-il)-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxamida	10.70 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 6.55 (m, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 4.10 (m, 1 H), 3.05 (m, 4 H), 2.70 (m, 4 H), 1.65 (m, 2 H), 1.44 (t, 3 H)	473	Ejemplo 128
182	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-piperazin-1-ilquinolina-3-carboxamida	10.71 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 4.16 (q, 2 H), 2.73 (m, 4 H), 2.63 (m, 4 H), 1.39 (t, 3 H)	427	Ejemplo 129
183	6-(1,4-Diazepan-1-il)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxamida	10.65 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 4.16 (q, 2 H), 3.05 (m, 4 H), 2.75 (m, 4 H), 1.61 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H)	441	Ejemplo 130

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
184	6-(1,4-Diazepan-1-il)-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	10.79 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 6.65 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.85 (m, 1 H), 3.16 (m, 4 H), 2.78 (m, 4 H), 1.65 (m, 2 H)	460	Ejemplo 131
185	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-piperazin-1-ilquinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.37 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 6.80 (m, 3 H), 4.10 (q, 2 H), 2.78 (m, 4 H), 2.60 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H)	424	Ejemplo 154

Ejemplo 186

2-(4-{3-(Aminocarbonil)-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolin-6-il}piperazin-1-il)-2-oxoetil acetato

A una solución de 4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-metoxi-6-piperazin-1-ilquinolina-3-carboxamida dihidrocloruro (Ejemplo 174, 120 mg, 0.23 mmol) y diisopropiletilamina (160 µL, 0.92 mmol) en THF (10 mL) a -10° C bajo N_2, fue añadida en forma de gotas durante 10 minutos una solución de 2-cloro-2-oxoetil acetato (30 µL, 0.28 mmol) en THF (10 mL). Después de agitar durante 1 hora a -10° C, el solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo particionado entre EtOAc y solución de Na_2CO_3 acuosa saturada. La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada, y el residuo fue cristalizado a partir de Et_2O / EtOAc para dar 100 mg de sólido. NMR: 8.98 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.44 (m, 4 H), 2.78 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H); *m/z*: 545.

Ejemplos 187-190

Los siguientes compuestos fueron preparados por un método similar al Ejemplo 186 usando materiales de partida apropiados.

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
187	6-(4-Acetilpiperazin-1-il)-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	CD_3OD 8.77 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.57 (dd, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.50 (m, 4 H), 2.75 (m, 2 H), 2.67 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H)	487	Ejemplo 174
188	6-(4-Acetilpiperazin-1-il)-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.42 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.97 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 3.50 (m, 2 H), 2.79 (m, 4 H), 2.04 (s, 3 H), 1.51 (t, 3 H)	502	Ejemplo 175
189	6-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxamida	10.75 (d, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 4.28 (q, 2 H), 3.55-3.12 (m, 11 H), 1.80 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 1.50 (t, 3 H)	516	Ejemplo 181
190	6-(4-Acetilpiperazin-1-il)-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino] quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.49 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 5.97 (br, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 3.58 (m, 2 H), 3.46 (m, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.66 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H)	466	Ejemplo 185

Ejemplo 191

4-[(2,3-Diclorofenil)amino]-6-(4-glicoloilpiperazin-1-il)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida

Una mezcla de 2-(4-{3-(aminocarbonil)-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolin-6-il}piperazin-1-il)-2-oxoetil acetato (Ejemplo 186, 70 mg, 0.13 mmol), K_2CO_3 (0.5 g, 3.6 mmol), MeOH (5 mL), y agua (1 mL) fue agitada vigorosamente durante 1 hora. La mayor parte del solvente fue eliminado bajo presión reducida, y el residuo particionado entre agua (10 mL) y EtOAc (10 mL). El producto deseado precipitado en el embudo de decantación, fue recogido por filtración. La capa acuosa fue adicionalmente extraída con EtOAc, y los estratos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados,

y concentrados bajo presión reducida para dar un sólido idéntico mediante NMR y LC–MS al material anterior. Los sólidos fueron combinados para dar 25 mg. NMR: 10.85 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 4.63 (t, 1 H), 4.14 (d, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.57 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 2.82 (m, 4 H); *m/z*: 503.

Ejemplo 192

4–[(2,3–Diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–[4–(2–hidroxietil)piperazin–1–il]quinolina–3–carboxamida

Una mezcla de 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–piperazin–1–ilquinolina–3–carboxamida (Ejemplo 175, 67 mg, 0.146 mmol) y glicolaldehído (26 mg, 0.43 mmol) en tolueno:MeOH (6 mL, 5:1) fue calentada hasta el reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada y disuelta en THF (15 mL). Triacetoxiborohidruro de sodio (155 mg, 0.73 mmol) y ácido acético (0.1 mL) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue calentada hasta el reflujo durante 1 hora. Agua fue añadida, y la mezcla extraída con EtOAc (4 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados ($MgSO_4$), filtrados, concentrados, y el residuo purificado con HPLC de fase inversa para dar 36 mg de un sólido amarillo. NMR: 10.50 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 3.50 (m, 4 H), 3.20 (m, 4 H), 2.95 (m, 2 H), 1.43 (t, 3 H); *m/z*: 503.

Ejemplos 193–200

Los siguientes compuestos fueron preparados por el procedimiento del Ejemplo 192 usando materiales de partida apropiados.

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
193	4–[(2,3–Diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–isopropil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.69 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 6.65 (m, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 3.35 (m, 1 H), 3.10 (m, 4 H), 2.90–2.55 (m, 4 H), 1.65 (m, 2 H), 1.45 (t, 3 H), 0.92 (m, 6 H)	515	Ejemplo 181

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
194	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–7–etoxi–6–[4–(2–hidroxietil) piperazin–1–il]quinolina–3–carboxamida	11.00 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.40–7.10 (m, 5 H), 4.22 (q, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 3.55–2.95 (m, 10 H), 1.45 (t, 3 H)	471	Ejemplo 182
195	6–[4–(Ciclopropilmetil) piperazin–1–il]–4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxiquinolina–3–carboxamida	10.10 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.45 (m, 4 H), 7.15 (m, 1 H), 4.29 (q, 2 H), 3.50 (m, 4 H), 3.15 (m, 4 H), 2.90 (m, 2 H), 1.45 (t, 3 H), 1.09 (m, 1 H), 0.65 (m, 2 H), 0.35 (m, 2 H)	481	Ejemplo 182
196	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–7–etoxi–6–(4–isopropil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxamida	10.70 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.10 (m, 4 H), 2.90 (m, 1 H), 2.65 (m, 4 H), 1.75 (m, 2 H), 1.49 (t, 3 H), 1.00 (m, 6 H)	484	Ejemplo 183
197	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–6–(4–isopropil–1,4–diazepan–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxamida	10.55 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.85 (m, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.30 (m, 4 H), 2.95 (m, 4 H), 2.69 (m, 1 H), 1.47 (m, 2 H), 0.80 (d, 6 H)	469	Ejemplo 177
198	4–[(2,4–Difluorofenil) amino]–6–(4–etil–1,4–diazepan–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxamida	10.35 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.42 (m, 3 H), 7.20 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.50–3.10 (m, 6 H), 2.90 (m, 2 H), 2.28 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 1.28 (t, 3 H)	455	Ejemplo 177

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
199	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–6–(4–isopropil–1,4–diazepan–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxamida	10.77 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.40 (m, 4 H), 3.18 (m, 4 H), 2.80 (m, 1 H), 1.65 (m, 2 H), 0.95 (m, 6 H)	502	Ejemplo 184
200	7–Etoxi–4–[(2–fluoro–4–metilfenil)amino]–6–[4–(2–hidroxietil) piperazin–1–il]quinolina–3–carboxamida	CD_2Cl_2 10.44 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 5.97 (br, 2 H), 4.19 (q, 2 H), 3.56 (t, 2 H), 2.78 (s, 4 H), 2.53 (m, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 1.48 (t, 3 H)	468	Ejemplo 185

Ejemplo 201

4–[(2,3–Diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–glicoloilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida

Una mezcla de 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–piperazin–1–ilquinolina–3–carboxamida hidrocloruro (Ejemplo 175, 80 mg, 0.14 mmol), ácido glicólico (38 mg, 0.5 mmol), HATU (106 mg, 0.28 mmol) y DIEA (72 mg, 0.56 mmol) en DMF anhidro (3 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla cruda fue purificada con HPLC de fase inversa para dar 30 mg de un sólido amarillo. NMR: 12.10 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 3.60 (m, 4 H), 2.80 (m, 2 H), 2.70 (m, 2 H), 1.25 (t, 3 H); *m/z*: 518.

Ejemplos 202–206

Los siguientes compuestos fueron preparados por un método similar al Ejemplo 201 usando materiales de partida apropiados.

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
202	4–[(2,3–Diclorofenil) amino]–7–etoxi–6–{4–[(2S)–2–hidroxipropanoil] piperazin–1–il}quinolina–3–carboxamida	12.15 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.40 (m, 3 H), 6.99 (s, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 3.55 (m, 4 H), 2.80 (m, 4 H), 1.48 (t, 3 H), 1.15 (d, 3 H)	532	Ejemplo 175

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
203	4-[(2,3-Diclorofenil) amino]-7-etoxi-6-{4-[(2R)-2-hidroxipropanoil] piperazin-1-il}quinolina-3-carboxamida	12.29 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.60 (m, 4 H), 2.80 (m, 4 H), 1.45 (t, 3 H), 1.20 (d, 3 H)	532	Ejemplo 175
204	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-glicoloilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.48 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 5.97 (br, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 3.27 (m, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.71 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H)	481	Ejemplo 185
205	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-{4-[(2S)-2-hidroxipropanoil] piperazin-1-il}quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.47 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 5.96 (br, 2 H), 4.41 (q, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 2.79 (m, 2 H), 2.72 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H), 1.27 (d, 3 H)	496	Ejemplo 185
206	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-{4-[(2R)-2-hidroxipropanoil] piperazin-1-il}quinolina-3-carboxamida	CD_2Cl_2 10.47 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 5.96 (br, 2 H), 4.41 (q, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 2.79 (m, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.49 (t, 3 H), 1.27 (d, 3 H)	496	Ejemplo 185

Ejemplo 207

6-(4-Ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxamida

A una solución de 6-(1,4-diazepan-1-il)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxamida (Ejemplo 183, 100 mg, 0.227 mmol) en MeOH (10 mL) fue

añadido [(1–etoxiciclopropil)oxi]trimetil silano (237 mg, 1.36 mmol), ácido acético (136 mg, 2.27 mmol), tamices moleculares de 4Å (2 g) y cianoborohidruro de sodio (291 mg, 4.54 mmol). La mezcla de reacción resultante fue agitada a reflujo toda la noche. Agua fue añadida, la mezcla fue extraída con EtOAc (3 x 30 mL), y los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), concentrados y el residuo purificado con un sistema de cromatografía ISCO para dar 100 mg de un sólido amarillo claro. NMR: 10.66 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 4.17 (q, 2 H), 3.03 (m, 4 H), 2.73 (m, 4 H), 1.86 (m, 1 H), 1.70 (m, 2 H), 1.42 (t, 3 H), 0.41 (m, 2 H), 0.27 (m, 2 H); *m/z*: 482.

Ejemplos 208–215

Los siguientes compuestos fueron preparados por un método similar al Ejemplo 207 usando materiales de partida apropiados.

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
208	6–(4–Ciclopropil piperazin–1–il)–4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxiquinolina–3–carboxamida	10.79 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.09 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 2.79 (m, 8 H), 2.65 (m, 1 H), 1.46 (t, 3 H), 0.71 (m, 2 H), 0.63 (m, 2 H)	467	Ejemplo 182
209	6–(4–Ciclopropil piperazin–1–il)–4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–metoxiquinolina–3–carboxamida	10.65 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.70 (m, 4 H), 2.56 (m, 4 H), 1.65 (m, 1 H), 0.41 (m, 2 H), 0.30 (m, 2 H)	453	Ejemplo 176
210	6–(4–Ciclopropil piperazin–1–il)–4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–metoxiquinolina–3–carboxamida	10.80 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.71 (m, 4 H), 2.56 (m, 4 H), 1.65 (m, 1 H), 0.40 (m, 2 H), 0.20 (m, 2 H)	486	Ejemplo 174

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
211	6–(4–Ciclopropil–1,4–diazepan–1–il)–4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–metoxiquinolina–3–carboxamida	10.69 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.05 (m, 4 H), 2.70 (m, 4 H), 1.82 (m, 1 H), 1.67 (m, 2 H), 0.40 (m, 2 H), 0.27 (m, 2 H)	467	Ejemplo 177
212	6–(4–Ciclopropil–1,4–diazepan–1–il)–4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–metoxiquinolina–3–carboxamida	10.70 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.12 (m, 1 H), 6.55 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.12 (m, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.65 (m, 4 H), 1.85 (m, 1 H), 1.65 (m, 2 H), 0.42 (m, 2 H), 0.26 (m, 2 H)	500	Ejemplo 184
213	4–[(3–Cloro–4–fluorofenil)amino]–6–(4–ciclopropil piperazin–1–il)–7–etoxiquinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.81 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 2.88 (m, 4 H), 2.79 (m, 4 H), 1.84 (m, 1 H), 1.52 (t, 3 H), 0.55 (m, 2 H), 0.48 (m, 2 H)	484	Ejemplo 178
214	6–(4–Ciclopropil piperazin–1–il)–7–etoxi–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino] quinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.78 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 4.23 (q, 2 H), 2.80 (m 4 H), 2.69 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.69 (m, 1 H), 1.51 (t, 3 H), 0.50 (m, 2 H), 0.42 (m, 2 H)	464	Ejemplo 179
215	4–[(3–Cloro–2–fluorofenil)amino]–6–(4–ciclopropil piperazin–1–il)–7–etoxiquinolina–3–carboxamida	CD_3OD 8.76 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 2.88 (m, 4 H), 2.72 (m, 4 H), 1.70 (m, 1 H), 1.52 (t, 3 H), 0.50 (m, 2 H), 0.43 (m, 2 H)	484	Ejemplo 180

Ejemplo 216

4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-(2-hidroxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida

A una solución de etil 7-(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato (Producto intermedio 162, 0.200 g, 0.33 mmol) y formamida (0.132 mL, 3.33 mmol) en DMF (5 mL), calentada a 100°C durante 30 minutos, fue añadida una solución de metóxido de sodio en MeOH (0.5 M, 0.85 mL, 0.43 mmol). Después de 16 horas, la reacción fue enfriada, agua (50 mL) fue añadida, y la mezcla de reacción extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados y una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M en THF, 1 mL) fue añadida. La mezcla se dejó reposar durante 1 hora. Agua (10 mL) fue añadida y la mezcla fue extraída con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados y el residuo purificado con HPLC de fase inversa. El producto fue recristalizado (hexanos/acetona) para dar 85 mg (56%) de un sólido amarillo. ^{1}H NMR: 10.73 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 4.87 (t, 1 H), 4.16 (m, 2 H), 3.79 (m, 2 H), 2.76 (s, 4 H), 2.37 (s, 4 H), 2.18 (s, 3 H); *m/z*: 458.

Ejemplo 217

El siguiente compuesto fue preparado por un método similar al Ejemplo 216 usando el material de partida apropiado.

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
217	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-(2-hidroxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida	10.69 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.84 (m, 2 H), 4.87 (t, 1 H), 4.18 (m, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 2.81 (s, 4 H), 2.37 (s, 4 H), 2.18 (s, 3 H)	474	Producto intermedio 163

Preparación de los Materiales de Partida

Producto intermedio 1

Etil 4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato

Una mezcla de etil 6-bromo-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato (Producto intermedio 155; 400 mg, 0.82 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (60 mg, 0.066 mmol), (R,S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (124 mg, 0.20 mmol), Cs_2CO_3 (390 mg, 1.2 mmol), y *N*-metilpiperazina (227 µL, 2.05 mmol) en tolueno anhidro bajo N_2 fue calentada a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción fue filtrada, concentrada, y el aceite crudo purificado por HPLC de fase inversa para dar 117 mg de un sólido; *m/z*: 489.

Productos intermedios 2-154

Los siguientes compuestos fueron preparados por un método similar al Producto intermedio 1 usando materiales de partida apropiados.

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
2	Etil 4-[(2,4-diclorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato		Producto intermedio 165
3	Etil 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato		Producto intermedio 166
4	Etil 4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato	458	Producto intermedio 167
5	Etil 4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-metoxi-6-morfolin-4-ilquinolina-3-carboxilato		Producto intermedio 155
6	Etil 4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxi-6-morfolin-4-ilquinolina-3-carboxilato		Producto intermedio 167
7	Etil 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxi-6-morfolin-4-ilquinolina-3-carboxilato		Producto intermedio 166
8	Etil 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxi-6-piperidin-1-ilquinolina-3-carboxilato		Producto intermedio 166

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
9	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–6–metoxi–7–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 168
10	Etil 4–[(3,4–diclorofenil)amino]–6–metoxi–7–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 169
11	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	471	Producto intermedio 170
12	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	504	Producto intermedio 171
13	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 170
14	Etil 4–[(3,4–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 172
15	Etil 6–[4–(tert–butoxicarbonil)piperazin–1–il]–4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–metoxiquinolina–3–carboxilato	575	Producto intermedio 155
16	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–fluoro–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	445	Producto intermedio 173
17	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–fluoro–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 174
18	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–fluoro–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 173

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
19	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–5–fluoro–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 175
20	Etil 7–etoxi–4–[(4–etilfenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	463	Producto intermedio 176
21	Etil 4–[(3–cloro–4–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	487	Producto intermedio 177
22	Etil 4–[(3,4–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	503	Producto intermedio 172
23	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	517	Producto intermedio 171
24	Etil 4–[(3–cloro–2–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxilato	474	Producto intermedio 178
25	Etil 7–etoxi–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxilato	454	Producto intermedio 179
26	Etil 4–[(3–cloro–4–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxilato	454	Producto intermedio 177
27	Etil 7–etoxi–4–[(4–etilfenil)amino]–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxilato	450	Producto intermedio 176
28	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxilato	490	Producto intermedio 171

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
29	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	530	Producto intermedio 171
30	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	516	Producto intermedio 171
31	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(3–hidroxipirrolidin–1–il)quinolina–3–carboxilato	489	Producto intermedio 171
32	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–6–{4–[2–(dimetilamino)etil]piperazin–1–il}–7–etoxiquinolina–3–carboxilato	559	Producto intermedio 171
33	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–[4–(2–metoxietil)piperazin–1–il]quinolina–3–carboxilato	546	Producto intermedio 171
34	Etil 4–[(3,4–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	517	Producto intermedio 172
35	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	485	Producto intermedio 170
36	Etil 4–[(3–cloro–2–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	501	Producto intermedio 178
37	Etil 7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]quinolina–3–carboxilato	481	Producto intermedio 179
38	Etil 4–[(3–cloro–4–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	501	Producto intermedio 177

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
39	Etil 7–etoxi–4–[(4–etilfenil)amino]–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	477	Producto intermedio 176
40	Etil 6–[4–(2–cianoetil)piperazin–1–il]–4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxiquinolina–3–carboxilato	541	Producto intermedio 171
41	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–hidroxipiperidin–1–il)quinolina–3–carboxilato	503	Producto intermedio 171
42	Etil 7–etoxi–4–[(4–etilfenil)amino]–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	477	Producto intermedio 176
43	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(3–hidroxipirrolidin–1–il)quinolina–3–carboxilato	457	Producto intermedio 170
44	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–hidroxipiperidin–1–il)quinolina–3–carboxilato	471	Producto intermedio 170
45	Etil 4–[(3,4–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	531	Producto intermedio 172
46	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	499	Producto intermedio 170
47	Etil 4–[(3–cloro–2–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	515	Producto intermedio 178
48	Etil 7–etoxi–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	515	Producto intermedio 179

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
49	Etil 4–[(3–cloro–4–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	491	Producto intermedio 177
50	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	484	Producto intermedio 170
51	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxilato	517	Producto intermedio 155
52	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxilato	484	Producto intermedio 167
53	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	503	Producto intermedio 155
54	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	470	Producto intermedio 167
55	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–6–(4–etilpiperazin–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxilato	503	Producto intermedio 155
56	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–6–(4–etilpiperazin–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxilato	470	Producto intermedio 167
57	Etil 4–[(3,4–diclorofenil)amino]–6–(4–etilpiperazin–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxilato	503	Producto intermedio 166
58	Etil 4–[(3,4–diclorofenil)amino]–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxilato	517	Producto intermedio 166

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
59	Etil 4–[(3,4–diclorofenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	503	Producto intermedio 166
60	Etil 4–[(3,4–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	517	Producto intermedio 172
61	Etil 7–etoxi–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	481	Producto intermedio 179
62	Etil 4–[(3–cloro–4–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	487	Producto intermedio 177
63	Etil 4–[(2–fluorofenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 180
64	Etil 6–[4–(tert–butoxicarbonil)piperazin–1–il]–4–[(3–cloro–4–fluorofenil)amino]–7–etoxiquinolina–3–carboxilato	573	Producto intermedio 177
65	Etil 6–[4–(tert–butoxicarbonil)piperazin–1–il]–7–etoxi–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]quinolina–3–carboxilato	553	Producto intermedio 179
66	Etil 6–[4–(tert–butoxicarbonil)piperazin–1–il]–4–[(3–cloro–2–fluorofenil)amino]–7–etoxiquinolina–3–carboxilato	573	Producto intermedio 178
67	Etil 7–metoxi–4–[(3–metoxi–2–metilfenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	465	Producto intermedio 181
68	Etil 4–[(4–cloro–2–metilfenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	469	Producto intermedio 182

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
69	Etil 4–[(3–cloro–2–metilfenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	463	Producto intermedio 183
70	Etil 4–[(3–cloro–2–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	486	Producto intermedio 178
71	Etil 7–etoxi–4–[(3–etilfenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	462	Producto intermedio 184
72	Etil 4–[(3–clorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	469	Producto intermedio 185
73	Etil 4–[(2–cloro–4–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	486	Producto intermedio 186
74	Etil 4–[(4–cloro–2–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	486	Producto intermedio 187
75	Etil 7–etoxi–4–[(3–metilfenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	448	Producto intermedio 188
76	Etil 4–[(2–cloro–3–metilfenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	482	Producto intermedio 189
77	Etil 7–etoxi–4–[(3–fluoro–2–metilfenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	466	Producto intermedio 190
78	Etil 4–[(3,4–difluorofenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	457	Producto intermedio 191

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
79	Etil 7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)–4–{[2–metil–3–(trifluorometil)fenil]amino}quinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 192
80	Etil 4–[(4–clorofenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	455	Producto intermedio 193
81	Etil 4–[(2–fluoro–4–metilfenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	453	Producto intermedio 194
82	Etil 7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)–4–{[3–(trifluorometil)fenil]amino}quinolina–3–carboxilato	489	Producto intermedio 195
83	Etil 7–etoxi–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	467	Producto intermedio 179
84	Etil 4–[(3–cloro–2–metilfenil)amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	496	Producto intermedio 183
85	Etil 4–[(3–cloro–2–metilfenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	496	Producto intermedio 183
86	Etil 7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)–4–[(3–fluoro–2–metilfenil)amino]quinolina–3–carboxilato	480	Producto intermedio 190
87	Etil 7–etoxi–4–[(3–fluoro–2–metilfenil)amino]–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	480	Producto intermedio 190
88	Etil 7–etoxi–4–[(2–fluoro–4–metilfenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	467	Producto intermedio 196

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
89	Etil 7–etoxi–4–[(3–metoxi–2–metilfenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	479	Producto intermedio 197
90	Etil 4–[(2,5–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	471	Producto intermedio 198
91	Etil 4–[(2,5–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	485	Producto intermedio 198
92	Etil 4–[(2,5–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	485	Producto intermedio 198
93	Etil 7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)–4–[(2–fluoro–4–metilfenil)amino]quinolina–3–carboxilato	481	Producto intermedio 196
94	Etil 4–[(3,4–dimetilfenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	463	Producto intermedio 199
95	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–6–etoxi–7–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	471	Producto intermedio 200
96	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–6–etoxi–7–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	503	Producto intermedio 201
97	Etil 4–[(2,3–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	471	Producto intermedio 202
98	Etil 4–[(2,3–dimetilfenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	463	Producto intermedio 203

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
99	Etil 4–[(4–cloro–3–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	488	Producto intermedio 204
100	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–6–etoxi–7–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	517	Producto intermedio 201
101	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–6–etoxi–7–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	485	Producto intermedio 200
102	Etil 4–[(3–cloro–2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	518	Producto intermedio 205
103	Etil 4–[(3–cloro–2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	504	Producto intermedio 205
104	Etil 4–[(3–cloro–4–fluorofenil)amino]–6–etoxi–7–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	487	Producto intermedio 206
105	Etil 4–[(3–cloro–4–fluorofenil)amino]–6–etoxi–7–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	501	Producto intermedio 206
106	Etil 4–{[4–fluoro–2–(trifluorometil)fenil]amino}–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 207
107	Etil 4–[(2–cloro–4–fluorofenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	473	Producto intermedio 208
108	Etil 7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)–4–{[3–(trifluorometoxi)fenil]amino}quinolina–3–carboxilato	505	Producto intermedio 209

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
109	Etil 4–[(2,6–dimetilfenil)amino]–7–metoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	449	Producto intermedio 210
110	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–etil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	498	Producto intermedio 170 y Producto intermedio 252
111	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–6–(4–etil–1,4–diazepan–1–il)–7–metoxiquinolina–3–carboxilato	516	Producto intermedio 155 y Producto intermedio 252
112	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–etil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	530	Producto intermedio 171 y Producto intermedio 252
113	Etil 6–[4–(tert–butoxicarbonil)piperazin–1–il]–4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxiquinolina–3–carboxilato	589	Producto intermedio 171
114	Etil 6–[4–(tert–butoxicarbonil)piperazin–1–il]–4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–metoxiquinolina–3–carboxilato	542	Producto intermedio 167
115	Etil 6–[4–(tert–butoxicarbonil)–1,4–diazepan–1–il]–4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–metoxiquinolina–3–carboxilato	556	Producto intermedio 167

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
116	Etil 6-[4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-diazepan-1-il]-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	602	Producto intermedio 171
117	Etil 6-[4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	556	Producto intermedio 170
118	Etil 6-[4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-diazepan-1-il]-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	570	Producto intermedio 170
119	Etil 6-[4-(tert-butoxicarbonil)-1,4-diazepan-1-il]-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	589	Producto intermedio 155
120	Etil 4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato	453	Producto intermedio 211
121	Etil 4-[(2,5-difluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato	457	Producto intermedio 212
122	Etil 4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato	470	Producto intermedio 213
123	Etil 4-[(2-cloro-3-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato	469	Producto intermedio 214
124	Etil 4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	471	Producto intermedio 167
125	Etil 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato	473	Producto intermedio 215

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
126	Etil 4-[(3-cloro-5-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato	488	Producto intermedio 216
127	Etil 7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-[(2,3,4-trifluorofenil)amino]quinolina-3-carboxilato	489	Producto intermedio 217
128	Etil 4-[(5-cloro-2-metilfenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato	484	Producto intermedio 218
129	Etil 7-etoxi-4-[(4-metoxi-2-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato	479	Producto intermedio 219
130	Etil 4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato	538	Producto intermedio 220
131	Etil 4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato	485	Producto intermedio 170
132	Etil 4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-(4-etilpiperazin-1-il)-6-metoxiquinolina-3-carboxilato	474	Producto intermedio 168
133	Etil 4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato	454	Producto intermedio 221
134	Etil 7-(4-etilpiperazin-1-il)-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-metoxiquinolina-3-carboxilato	467	Producto intermedio 221
135	Etil 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxilato	473	Producto intermedio 222

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
136	Etil 4–[(3–cloro–2–fluorofenil)amino]–7–(4–etilpiperazin–1–il)–6–metoxiquinolina–3–carboxilato	487	Producto intermedio 222
137	Etil 4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]–6–metoxi–7–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	467	Producto intermedio 221
138	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–6–metoxi–7–(4–metil–1,4–diazepan–1–il)quinolina–3–carboxilato	471	Producto intermedio 223
139	Etil 4–[(2–cloro–3–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	487	Producto intermedio 224
140	Etil 4–[(2–cloro–3–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–etilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	501	Producto intermedio 224
141	Etil 4–[(2–cloro–3–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 224
142	Etil 6–[4–(tert–butoxicarbonil)piperazin–1–il]–7–etoxi–4–[(2–fluoro–4–metilfenil)amino]quinolina–3–carboxilato	553	Producto intermedio 196
143	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(3–oxopiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	504	Producto intermedio 171
144	Etil 7–etoxi–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]–6–(3–oxopiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	467	Producto intermedio 179
145	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(3–oxopiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	471	Producto intermedio 170

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
146	Etil 4–[(2–cloro–4–metilfenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	9.98 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 4.35 (q, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 2.70 (s, 4 H), 2.40 (s, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.40 (m, 6 H)	Producto intermedio 225
147	Etil 7–etoxi–4–{[2–fluoro–3–(trifluorometil)fenil]amino}–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	9.55 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 7.45–7.15 (m, 5 H), 4.28 (q, 2 H), 4.12 (q, 2 H), 3.90 (s, 4 H), 2.42 (s, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H), 1.21 (t, 3 H)	Producto intermedio 226
148	Etil 4–[(2,4–dimetoxifenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	9.98 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.52 (t, 1 H), 4.35 (q, 2 H), 4.19 (q, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.68 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.35 (m, 6 H)	Producto intermedio 227

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
149	Etil 4–[(2–cloro–4–fluoro–5–metilfenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	9.89 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 4.32 (q, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 2.75 (s, 4 H), 2.40 (s, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H), 1.37 (t, 3 H)	Producto intermedio 228
150	Etil 4–[(5–cloro–2–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	9.60 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.15–7.05 (m, 3 H), 4.20 (q, 4 H), 2.90 (s, 4 H), 2.42 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 1.25 (t, 3 H)	Producto intermedio 229
151	Etil 7–etoxi–4–{[2–metoxi–5–(trifluorometil)fenil]amino}–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	9.85 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.80 (s, 4 H), 2.40 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 1.30 (t, 3 H)	Producto intermedio 230

Int	Compuesto	M/z/NMR	SM
152	Etil 4–[(2–fluoro–4–metilfenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxilato	484	Producto intermedio 231
153	Etil 4–[(2–fluoro–4–metilfenil)amino]–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)–7–(2–metoxietoxi)quinolina–3–carboxilato	525	Producto intermedio 231
154	Etil 4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)–7–(2–metoxietoxi)quinolina–3–carboxilato	525	Producto intermedio 232

Producto intermedio 155

Etil 6–bromo–4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–metoxiquinolina–3–carboxilato

Una mezcla de etil 6–bromo–4–cloro–7–metoxiquinolina–3–carboxilato (Producto intermedio 233; 1.0 g, 2.9 mmol), 2,3–dicloroanilina (535 mg, 3.2 mmol), ácido acético (900 µL) y DMF (8 mL) fue calentada hasta 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua helada, el pH fue ajustado a 9 con 0.1 N NaOH y el precipitado resultante fue filtrado para dar 900 mg de un sólido; *m/z*: 471.

Productos intermedios 156–232

Los siguientes compuestos fueron preparados por un método similar al Producto intermedio 155 usando materiales de partida apropiados.

Int	Compuesto	M/z / NMR	SM
156	Etil 4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	497	Producto intermedio 277
157	Etil 4–[(2,5–difluorofenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	501	Producto intermedio 277
158	Etil 4–[(3–cloro–2–fluorofenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	517	Producto intermedio 277

Int	Compuesto	M/z / NMR	SM
159	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	534	Producto intermedio 277
160	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	501	Producto intermedio 277
161	Etil 4–[(2–fluoro–4–metilfenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	497	Producto intermedio 277
162	Etil 7–(2–{[tert–butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)–4–[(2,4–difluorofenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	601	Producto intermedio 284
163	Etil 7–(2–{[tert–butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)–4–[(3–cloro–2–fluorofenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	617	Producto intermedio 284
164	Etil 4–[(2–cloro–3–fluorofenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	517	Producto intermedio 277
165	Etil 6–bromo–4–[(2,4–diclorofenil)amino]–7–metoxiquinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 233
166	Etil 6–bromo–4–[(3,4–diclorofenil)amino]–7–metoxiquinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 233
167	Etil 6–bromo–4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–metoxiquinolina–3–carboxilato	438	Producto intermedio 233
168	Etil 7–bromo–4–[(2,3–diclorofenil)amino]–6–metoxiquinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 236

Int	Compuesto	M/z / NMR	SM
169	Etil 7-bromo-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-metoxiquinolina-3-carboxilato		Producto intermedio 236
170	Etil 6-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	452	Producto intermedio 240
171	Etil 6-bromo-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	485	Producto intermedio 240
172	Etil 6-bromo-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato		Producto intermedio 240
173	Etil 6-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-fluoroquinolina-3-carboxilato		Producto intermedio 243
174	Etil 6-bromo-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-fluoroquinolina-3-carboxilato		Producto intermedio 243
175	Etil 6-bromo-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-5-fluoroquinolina-3-carboxilato		Producto intermedio 243
176	Etil 6-bromo-7-etoxi-4-[(4-etilfenil)amino]quinolina-3-carboxilato	445	Producto intermedio 240
177	Etil 6-bromo-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato		Producto intermedio 240
178	Etil 6-bromo-4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	469	Producto intermedio 240

Int	Compuesto	M/z / NMR	SM
179	Etil 6-bromo-7-etoxi-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]quinolina-3-carboxilato	449	Producto intermedio 240
180	Etil 6-bromo-4-[(2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	420	Producto intermedio 233
181	Etil 6-bromo-7-metoxi-4-[(3-metoxi-2-metilfenil)amino]quinolina-3-carboxilato	445	Producto intermedio 233
182	Etil 6-bromo-4-[(4-cloro-2-metilfenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	449	Producto intermedio 233
183	Etil 6-bromo-4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	463	Producto intermedio 240
184	Etil 6-bromo-7-etoxi-4-[(3-etilfenil)amino]quinolina-3-carboxilato	443	Producto intermedio 240
185	Etil 6-bromo-4-[(3-clorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	449	Producto intermedio 240
186	Etil 6-bromo-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	467	Producto intermedio 240
187	Etil 6-bromo-4-[(4-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	467	Producto intermedio 240
188	Etil 6-bromo-7-etoxi-4-[(3-metilfenil)amino]quinolina-3-carboxilato	429	Producto intermedio 240

Int	Compuesto	M/z / NMR	SM
189	Etil 6-bromo-4-[(2-cloro-3-metilfenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	463	Producto intermedio 240
190	Etil 6-bromo-7-etoxi-4-[(3-fluoro-2-metilfenil)amino]quinolina-3-carboxilato	447	Producto intermedio 240
191	Etil 6-bromo-4-[(3,4-difluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	437	Producto intermedio 233
192	Etil 6-bromo-7-metoxi-4-{[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino}quinolina-3-carboxilato	484	Producto intermedio 233
193	Etil 6-bromo-4-[(4-clorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	435	Producto intermedio 233
194	Etil 6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	434	Producto intermedio 233
195	Etil 6-bromo-7-metoxi-4-{[3-(trifluorometil)fenil]amino}quinolina-3-carboxilato	469	Producto intermedio 233
196	Etil 6-bromo-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]quinolina-3-carboxilato	447	Producto intermedio 240
197	Etil 6-bromo-7-etoxi-4-[(3-metoxi-2-metilfenil)amino]quinolina-3-carboxilato	459	Producto intermedio 240
198	Etil 6-bromo-4-[(2,5-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	454	Producto intermedio 240

Int	Compuesto	M/z / NMR	SM
199	Etil 6-bromo-4-[(3,4-dimetilfenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	444	Producto intermedio 240
200	Etil 7-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-etoxiquinolina-3-carboxilato	453	Producto intermedio 246
201	Etil 7-bromo-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-6-etoxiquinolina-3-carboxilato	485	Producto intermedio 246
202	Etil 6-bromo-4-[(2,3-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	452	Producto intermedio 240
203	Etil 6-bromo-4-[(2,3-dimetilfenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	444	Producto intermedio 240
204	Etil 6-bromo-4-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	468	Producto intermedio 240
205	Etil 6-bromo-4-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	485	Producto intermedio 240
206	Etil 7-bromo-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-etoxiquinolina-3-carboxilato	467	Producto intermedio 246
207	Etil 6-bromo-4-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	487	Producto intermedio 233
208	Etil 6-bromo-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	453	Producto intermedio 233

Int	Compuesto	M/z / NMR	SM
209	Etil 6-bromo-7-metoxi-4-{[3-(trifluorometoxi)fenil]amino}quinolina-3-carboxilato	485	Producto intermedio 233
210	Etil 6-bromo-4-[(2,6-dimetilfenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	429	Producto intermedio 233
211	Etil 6-bromo-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	433	Producto intermedio 233
212	Etil 6-bromo-4-[(2,5-difluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	437	Producto intermedio 233
213	Etil 6-bromo-4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	449	Producto intermedio 233
214	Etil 6-bromo-4-[(2-cloro-3-metilfenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	450	Producto intermedio 233
215	Etil 6-bromo-4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato	453	Producto intermedio 233
216	Etil 6-bromo-4-[(3-cloro-5-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	469	Producto intermedio 240
217	Etil 6-bromo-7-etoxi-4-[(2,3,4-trifluorofenil)amino]quinolina-3-carboxilato	470	Producto intermedio 240
218	Etil 6-bromo-4-[(5-cloro-2-metilfenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	465	Producto intermedio 240

Int	Compuesto	M/z / NMR	SM
219	Etil 6-bromo-7-etoxi-4-[(4-metoxi-2-metilfenil)amino]quinolina-3-carboxilato	460	Producto intermedio 240
220	Etil 6-bromo-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	519	Producto intermedio 240
221	Etil 7-bromo-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-metoxiquinolina-3-carboxilato	435	Producto intermedio 236
222	Etil 7-bromo-4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-metoxiquinolina-3-carboxilato	455	Producto intermedio 236
223	Etil 7-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-metoxiquinolina-3-carboxilato	439	Producto intermedio 236
224	Etil 6-bromo-4-[(2-cloro-3-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	469	Producto intermedio 240
225	Etil 6-bromo-4-[(2-cloro-4-metilfenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	9.90 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 4.29 (q, 2 H), 4.20 (q, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 1.30 (t, 3 H)	Producto intermedio 240
226	Etil 6-bromo-7-etoxi-4-{[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino}quinolina-3-carboxilato	9.56 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.50-7.30 (m, 4 H), 4.31 (q, 2 H), 3.91 (q, 2 H), 1.32 (t, 3 H), 1.10 (t, 3 H)	Producto intermedio 240

Int	Compuesto	M/z / NMR	SM
227	Etil 6-bromo-4-[(2,4-dimetoxifenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	10.05 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 4.21 (q, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 1.30 (t, 3 H)	Producto intermedio 240
228	Etil 6-bromo-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	9.80 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 4.18 (q, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H), 1.28 (t, 3 H)	Producto intermedio 240
229	Etil 6-bromo-4-[(5-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato	9.55 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 4.32 (q, 2 H), 4.00 (q, 2 H), 1.46 (t, 3 H), 1.19 (t, 3 H)	Producto intermedio 240

Int	Compuesto	M/z / NMR	SM
230	Etil 6–bromo–7–etoxi–4–{[2–metoxi–5–(trifluorometil)fenil]amino}quinolina–3–carboxilato	9.80 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.30 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 4.10 (q, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 1.20 (t, 3 H)	Producto intermedio 240
231	Etil 6–cloro–4–[(2–fluoro–4–metilfenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)quinolina–3–carboxilato	433	Producto intermedio 281
232	Etil 6–cloro–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)quinolina–3–carboxilato	433	Producto intermedio 281

Producto intermedio 233

Etil 6–bromo–4–cloro–7–metoxiquinolina–3–carboxilato

Este compuesto fue descrito en WO 2002092571, y preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en Burke T.R. y otros, *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 425–432.

Una solución de etil 6–bromo–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolina–3–carboxilato (Producto intermedio 234; 8.0 g, 0.025) en oxicloruro de fósforo (100 mL) fue calentada bajo reflujo toda la noche. Después de enfriar, la solución fue cuidadosamente vertida en ~400 mL de agua helada con agitación. La mezcla resultante fue hecha solo básica con 2N NaOH y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (Na_2SO_4), y concentrada bajo presión reducida para dar 8.0 g (93%) de un sólido blanco. ^{1}H NMR: 9.14 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 4.42 (d, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H); *m/z*: 344.

Producto intermedio 234

Etil 6–bromo–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolina–3–carboxilato

Una solución de dietil {[(4–bromo–3–metoxifenil)amino]metileno}malonato (Producto intermedio 235; 11 g, 0.029 mol) en difenil éter caliente (20 mL) fue añadida en

forma de gotas durante 15 minutos al difenil éter de reflujo (180 mL). Después de 3 horas, la solución fue enfriada, diluida con hexano (200 mL), y el precipitado resultante recogido para dar 8.9 g (93%) de un sólido blanco.

Producto intermedio 235

Dietil {[(4–bromo–3–metoxifenil)amino]metileno}malonato

A una solución de 4–bromo–3–metoxianilina (25 g, 0.12 mol) en CH_3CN (150 mL) fue añadido dietiletoximetileno malonato (27 mL, 0.13 mol). Después de 20 horas, el solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo disuelto en EtOAc. Hexano fue añadido, y el precipitado resultante recogido para dar 37 g (80%) de un sólido blanco hueso. ^{1}H NMR: 10.68 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 4.11 (q, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 1.23 (m, 6 H); *m/z*: 372.

Producto intermedio 236

Etil 7–bromo–4–cloro–6–metoxiquinolina–3–carboxilato

Una mezcla de etil 7–bromo–6–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolina–3–carboxilato (Producto intermedio 237; 4.0 g, 11.6 mmol) y oxicloruro de fósforo (80 mL) fue calentada a reflujo durante 2.5 horas. La solución fue enfriada, y vertida cuidadosamente sobre hielo (800 g) con agitación. La mezcla fue cuidadosamente neutralizada con 2N NaOH, y el precipitado resultante fue filtrado, lavado con agua y secado para dar 3.8 g de un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 9.00 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 4.43 (q, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H).

Producto intermedio 237

Etil 7–bromo–6–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolina–3–carboxilato

Una solución de dietil {[(3–bromo–4–metoxifenil)amino]metileno}malonato (Producto intermedio 238; 10 g, 0.027 mol) en difenil éter caliente (100 mL) fue añadida en forma de gotas durante 15 minutos al difenil éter de reflujo (100 mL). Después de 3 horas, la mezcla de reacción fue enfriada, y éter de petróleo (120 mL) fue añadido al material sólido, que fue filtrado y lavado con hexano para dar 8 g de un sólido blanco. ^{1}H NMR: 8.54 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 1.28 (t, 3 H).

Producto intermedio 238

Dietil {[(3–bromo–4–metoxifenil)amino]metileno}malonato

Una solución de 3–bromo–4–metoxianilina (Producto intermedio 239; 8.3 g, 40.9 mmol) y dietil etoximetilenomalonato (8.85 mL, 44.2 mmol) en CH_3CN (60 mL) fue agitada durante 2 horas. El solvente fue eliminado bajo presión reducida. La recristalización del residuo a partir de hexano dio 11 g de un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 10.98 (d, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.29 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 1.37 (m, 6 H).

Producto intermedio 239

3–Bromo–4–metoxianilina

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento en Liu Y.–Y. y Munich, M., *J. Label Compd Radiofarm.*, 18 (1981), 791–797.

Producto intermedio 240

Etil 6–bromo–4–cloro–7–etoxiquinolina–3–carboxilato

Preparación a)

Una mezcla de etil 6–bromo–7–etoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolina–3–carboxilato (Producto intermedio 241; 16.8 g, 49 mmol) y oxicloruro de fósforo (40 mL) fue calentada a reflujo durante 16 horas. La solución fue enfriada, y vertida cuidadosamente en agua helada (~500 mL) con agitación. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua y secado para dar 17.1 g de un sólido marrón claro. ^{1}H NMR: 9.13 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 4.39 (m, 4 H), 1.46 (t, 3 H), 1.38 (t, 3 H).

Preparación alternativa b)

A una solución de dietil {[(4–bromo–3–etoxifenil)amino]metil}malonato (Producto intermedio 242; 52.9 g, 0.137 mol) en tolueno (125 ml) fue añadido $POCl_3$ (209.9 g, 125 mL, 1.37 mol). La mezcla de reacción fue agitada a 110°C durante 48 horas, enfriada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue cuidadosamente tratado con solución de $NaHCO_3$ sat. hasta que ningún gas fue desprendido, y el sólido resultante fue filtrado, lavado con $NaHCO_3$ sat. y agua, y luego se hizo una lechada en MeOH caliente (~200 mL), enfriada y filtrada para dar 42 g de un sólido naranja.

Preparación alternativa c)

Trietilamina (12.8 kg, 126 mol) fue añadida a una suspensión de 4–bromo–3–etoxianilina hidrocloruro (29.94 kg, 118 mol) en tolueno (119 L) y agua (60 L) a temperatura ambiente. La suspensión fue agitada hasta que una solución fue obtenida. La mezcla bifásica fue filtrada a través de tierra diatomácea (4 kg) lavando la torta con tolueno (10 L) y la capa acuosa separada y desechada. El tolueno fue destilado (13 L) hasta secar la mezcla. Dietiletoximetileno malonato (25.60 kg, 118 mol) fue añadido lentamente a la solución de tolueno a 70–80 °C, a una velocidad que mantuvo el reflujo moderado. El tolueno y el etanol (70 L) fueron destilados bajo presión reducida (400 mbar, 85 °C). La temperatura de la reacción fue reducida hasta 60 °C y la reacción analizada por HPLC. Oxicloruro de fósforo (45.6 kg, 297 mol) fue añadido durante 45 minutos. La reacción fue calentada hasta 110 °C durante 2 horas y mantenida durante al menos 5 horas. La reacción fue enfriada hasta 70 °C y analizada por HPLC. El oxicloruro de fósforo y el tolueno (50 L) fueron eliminados por destilación a presión reducida (100–150 mbar, 50–67 °C). Tolueno (40 L) fue añadido y la mezcla redestilada (40 L de destilado recogidos). Tetrahidrofurano (THF) (36 L) fue añadido y la mezcla resultante enfriada hasta 20–25 °C. La solución roja resultante fue añadida lentamente (durante ~50 minutos para controlar la evolución del gas) a una mezcla de bicarbonato de potasio (99 kg, 989 mol) en agua (296 L) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue lavada con THF adicional (3.6 L). La suspensión resultante fue agitada durante 1 hora antes de aislar en una centrífuga. El producto húmedo fue hecho una lechada en etanol (119 L) y calentado hasta 70 °C. La lechada fue enfriada hasta la temperatura ambiente y el producto recogido por centrífuga, lavado con etanol (40 L) y secado bajo presión reducida (30 °C a 2 mbar) para dar el compuesto del título (30.8 kg, 86 mol, 73%).

Producto intermedio 241

Etil 6–bromo–7–etoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolina–3–carboxilato

Una solución de dietil {[(4–bromo–3–etoxifenil)amino]metil}malonato (Producto intermedio 242; 25 g, 64 mmol) en difenil éter caliente (150 mL) fue añadida en forma de gotas durante 15 minutos a difenil éter de reflujo (~250 mL). Después de 3 horas la mezcla de reacción fue enfriada, y hexano (~250 mL) añadido al sólido, que fue filtrado para dar 16.8 g de un sólido cristalino blanco, usado sin purificación adicional.

Producto intermedio 242

Dietil {[(4–bromo–3–etoxifenil)amino]metil}malonato

Una solución de 4–bromo–3–etoxianilina (21 g, 0.1 mol) y dietil etoximetilenomalonato (19 mL, 0.1 mol) en CH_3CN (150 mL) fue agitada durante 2 horas y luego calentada hasta 75°C durante 16 horas. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo recristalizado a partir de hexano para dar 25 g de un sólido blanco, que fue usado sin purificación adicional.

Producto intermedio 243

Etil 6–bromo–4–cloro–7–fluoroquinolina–3–carboxilato y etil 6–bromo–4–cloro–5–fluoroquinolina–3–carboxilato

Una mezcla de etil 6–bromo–7–fluoro–4–hidroxiquinolina–3–carboxilato y etil 6–bromo–5–fluoro–4–hidroxiquinolina–3–carboxilato (Producto intermedio 244; 3.2 g, 10.19 mmol) fue agitada en oxicloruro de fósforo de reflujo (4.6 ml, 50.96 mmol) durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida, y CH_3CN (10 mL) fue añadido. La mezcla fue vertida lentamente en solución de $NaHCO_3$ y la lechada resultante extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada, concentrada bajo presión reducida, y el residuo purificado por cromatografía de columna (EtOAc/gradiente hexanos) para dar 0.15 g (4.7%) de etil 6–bromo–4–cloro–5–fluoroquinolina–3–carboxilato. ^{1}H NMR: 9.17 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 4.48 (q, 2 H), 1.40 (t, 3 H); *m/z*: 334, y 1.4 g (44%) de etil 6–bromo–7–fluoro–4–hidroxiquinolina–3–carboxilato ^{1}H NMR: 9.11 (s, 1 H), 8.22 (t, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 4.48 (q, 2 H), 1.40 (t, 3 H); *m/z*: 334.

Producto intermedio 244

Etil 6–bromo–7–fluoro–4–hidroxiquinolina–3–carboxilato y etil 6–bromo–5–fluoro–4–hidroxiquinolina–3–carboxilato

Una solución de dietil {[(4–bromo–3–fluorofenil)amino]metileno}malonato (Producto intermedio 245; 6.00 g, 16.66 mmol) y difenil éter (10 mL) fue calentada hasta 250°C durante 40 minutos. Después de enfriar, hexano (10 mL) fue añadido, y el precipitado resultante filtrado y lavado con acetona (20 mL), para dar 3.2 g (61%) de un sólido marrón claro, una mezcla insoluble de isómeros.

Producto intermedio 245

Dietil {[(4–bromo–3–fluorofenil)amino]metileno}malonato

Una solución de 4–bromo–3–fluoroanilina (5.00 g, 28.3 mmol) y dietil etoximetilenomalonato (5.7 mL, 28.4 mmol) en CH_3CN (15 mL) fue agitada durante 6 días. La mezcla de reacción fue filtrada para dar 6.2 gramos (65 %) de un sólido blanco. ^{1}H NMR: 10.65 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 7.67 (t, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 4.18 (m, 4 H), 1.29 (m, 6 H).

Producto intermedio 246

Etil 7–bromo–4–cloro–6–etoxiquinolina–3–carboxilato

Una suspensión de etil 7–bromo–6–etoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolina–3–carboxilato (Producto intermedio 247; 21 g, 0.06 mol) en oxicloruro de fósforo fue calentada bajo reflujo durante 2.5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida cuidadosamente en 2 L de agua helada y neutralizada con amoníaco acuoso concentrado. El precipitado fue recogido, lavado con agua, secado, y recristalizado a partir de EtOAc para dar 17 g de un sólido blanco hueso. ^{1}H NMR: 9.01 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 4.43 (q, 2 H), 4.34 (q, 2 H), 1.48 (t, 3 H), 1.38 (t, 3 H); *m/z*: 359.

Producto intermedio 247

Etil 7–bromo–6–etoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolina–3–carboxilato

Una solución de dietil {[(3–bromo–4–etoxifenil)amino]metileno}malonato (Producto intermedio 248; 33 g, 0.085 mol) en difenil éter caliente (200 mL) fue añadida en forma de gotas durante 30 minutos a difenil éter de reflujo (400 mL). Después de 3 horas a reflujo, la reacción fue enfriada. Al sólido gelatinoso resultante fue añadido hexano, ciclohexano, y éter de petróleo (~150 mL de cada uno) y la mezcla filtrada. El material crudo fue triturado con hexano caliente durante 20 minutos para dar 21g de un sólido. ^{1}H NMR: 12.26 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 4.21 (m, 4 H), 1.41 (t, 3 H), 1.28 (t, 3 H); *m/z*: 342.

Producto intermedio 248

Dietil {[(3–bromo–4–etoxifenil)amino]metileno}malonato

Una solución de (3–bromo–4–etoxifenil)amina (Producto intermedio 249; 22 g, 0.1 mol) y dietiletoximetileno malonato (23 mL, 0.11 mol) en acetonitrilo (150 mL) fue agitada durante 2 horas. El precipitado fue recogido y recristalizado/triturado con hexano para dar 33 g de un sólido, usado sin purificación adicional. ^{1}H NMR (MeOD): 8.42 (s, 1 H), 7.51 (d, 1

H), 7.20 (m, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.29 (q, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 4.11 (q, 2 H), 1.44 (t, 3 H), 1.34 (m, 6 H); *m/z*: 384.

Producto intermedio 249

(3–Bromo–4–etoxifenil)amina

A una suspensión agitada de 2–bromo–1–etoxi–4–nitrobenceno (Producto intermedio 250; 27 g, 0.11 mol), polvo de hierro (50 g, 0.89 mol), y 50% etanol acuoso (200 mL), fue añadido en forma de gotas durante 30 minutos a una solución de HCl concentrado (2 mL) en 50% etanol acuoso (20 mL). El calentamiento fue aplicado después que la mitad de la solución acídica fue añadida para iniciar la reacción. Después de esto, la mezcla de reacción fue mantenida a reflujo ajustando la velocidad de adición del ácido. El reflujo fue mantenido durante 1.5 horas posterior a la adición del ácido a través de una manta de calentamiento externa. La mezcla de reacción fue filtrada caliente a través de un lecho de tierra diatomácea. Después de enfriar, el filtrado acuoso fue extraído con cloroformo (2 x 300 mL) y EtOAc (2 x 300 mL). Los extractos orgánicos fueron combinados, secados (Na_2SO_4), y concentrados bajo presión reducida para dar 22 g de un sólido. ^{1}H NMR: 6.82 (m, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 3.91 (q, 2 H), 1.28 (t, 3 H); *m/z*: 216.

Producto intermedio 250

2–Bromo–1–etoxi–4–nitrobenceno

Una mezcla de yodoetano, (22.2 mL, 0.28 mol), 2–bromo–4–nitrofenol (Producto intermedio 251; 24 g, 0.11 mol) y carbonato de potasio (30.6 g, 0.22 mol) en DMF (200 mL) fue agitada durante 18 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua helada (2 L) y extraída con EtOAc (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados bajo presión reducida para dar 27.1 g de un sólido, usado sin purificación adicional. ^{1}H NMR: 8.42 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 4.28 (q, 2 H), 1.41 (t, 3 H).

Producto intermedio 251

2–Bromo–4–nitrofenol

Una mezcla de 4–nitrofenol (50 g, 0.36 mol), ácido acético (400 mL), y bromina (27 mL, 0.52 mol) fue agitada durante 18 horas. El exceso de solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo fue cristalizado a partir de diclorometano/hexano para dar 60 g de un

sólido, usado sin purificación adicional. ^{1}H NMR (MeOD): 8.40 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.02 (d, 1 H); *m/z*: 216.

Producto intermedio 252

1–Etil–1,4–diazepano

Una mezcla de *tert*–butil 4–etil–1,4–diazepano–1–carboxilato (Producto intermedio 253; 700 mg, 3.07 mmol) en 2M HCl en éter (10 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido blanco fue filtrado, lavado con dietil éter. El sólido fue disuelto en 20 ml de MeOH, alrededor de 2 g de MP–carbonato (3.1 mmol/g) fueron añadidos a la solución. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, filtrada, lavada con MeOH, y el filtrado fue concentrado para dar 390 mg de aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): 3.00 (m, 6 H), 2.75 (m, 2 H), 2.62 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 1.10 (t, 3 H); *m/z*: 128.

Producto intermedio 253

tert–Butil 4–etil–1,4–diazepano–1–carboxilato

Una mezcla de *tert*–butil 1,4–diazepano–1–carboxilato (3 g, 15 mmol), yodoetano (3.51 g, 22.5 mmol) y carbonato de potasio (4.14 g, 30 mmol) en acetonitrilo (15 ml) fue calentada hasta reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y filtrada, lavando con diclorometano. El filtrado fue concentrado y el residuo purificado con un sistema de cromatografía ISCO para dar 700 mg de aceite. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): 3.60 (m, 4 H), 2.70 (m, 6 H), 1.95 (m, 2 H), 1.61 (s, 9 H), 1.20 (t, 3 H); *m/z*: 228.

Producto intermedio 254

Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–isopropoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato

Una solución de etil 4–cloro–7–isopropoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato (Producto intermedio 266; 0.25 g, 0.64 mmol), 2,4–difluoroanilina (0.22 mL, 1.91 mmol), y ácido acético glacial (0.1 mL) en EtOAc (5 mL) fue calentada a 77°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, una solución de $NaHCO_3$ (3 mL) fue añadida, y la mezcla fue extraída con EtOAc (3 x 3 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados, y el residuo purificado por cromatografía de columna (hexanos/EtOAc) para dar 80 mg (53%) de un sólido amarillo. ^{1}H NMR: 9.69 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 7.39 (m, 1 H),

7.26 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 4.39 (q, 2 H), 2.75 (s, 4 H), 2.37 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 1.34 (d, 6 H), 1.28 (t, 3 H); *m/z*: 485.

Productos intermedios 255–265

Los siguientes compuestos fueron preparados por un método similar al Producto intermedio 254

Int	Compuesto	M/z	SM
255	Etil 4–[(3,4–diclorofenil)amino]–7–isopropoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	517	Producto intermedio 266
256	Etil 4–[(3–cloro–2–fluorofenil)amino]–7–isopropoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	501	Producto intermedio 266
257	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–isopropoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	517	Producto intermedio 266
258	Etil 4–[(3–cloro–4–fluorofenil)amino]–7–isopropoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	501	Producto intermedio 266
259	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxilato	415	Producto intermedio 271
260	Etil 4–[(3–cloro–4–fluorofenil)amino]–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxilato	432	Producto intermedio 271
261	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxilato	446	Producto intermedio 271
262	Etil 4–[(2,4–difluorofenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato	427	Producto intermedio 274

Int	Compuesto	M/z	SM
263	Etil 4–[(2,4–diclorofenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 274
264	Etil 4–[(3,4–diclorofenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 274
265	Etil 4–[(2,3–diclorofenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato		Producto intermedio 274

Producto intermedio 266

Etil 4–cloro–7–isopropoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato

Una mezcla de dietil ({[3–isopropoxi–4–(4–metilpiperazin–1–il)fenil]amino}metileno)malonato (Producto intermedio 267; 5.7 g, 13.6 mmol) y oxicloruro de fósforo (12.4 g, 20.8 mmol) fue calentada a 108°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y concentrada bajo presión reducida. El aceite oscuro resultante fue diluido con acetonitrilo (20 mL), añadido a una solución agitada de $NaHCO_3$, y extraída con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados bajo presión reducida. Hexanos (30 mL) fueron añadidos y después de 15 minutos de sonicación, la mezcla fue filtrada para dar 3.1 g (58%) de un sólido marrón. ^{1}H NMR: 8.89 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 4.91 (m, 1 H), 4.39 (q, 2 H), 3.16 (s, 4 H), 2.50 (s, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 1.37 (m, 9 H); *m/z*: 392.

Producto intermedio 267

Dietil ({[3–isopropoxi–4–(4–metilpiperazin–1–il)fenil]amino}metileno)malonato

Una solución de [3–isopropoxi–4–(4–metilpiperazin–1–il)fenil]amina (Producto intermedio 268; 5.0 g, 21.5 mmol) y dietil etoximetilenomalonato (4.65 mL, 23.24 mL) en acetonitrilo (20 mL) fue agitada durante 16 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y purificada a través de cromatografía de columna (hexanos/EtOAc) para dar 6.7 g (74%) de un aceite oscuro viscoso. ^{1}H NMR: 10.68 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.84 (s, 2 H), 4.65 (m, 1 H), 4.21–4.00 (m, 4 H), 2.93 (s, 4 H), 2.42 (s, 4 H), 1.27–1.16 (m, 12 H).

Producto intermedio 268

[3-Isopropoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amina

1-(2-Isopropoxi-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina (Producto intermedio 269; 6.0 g, 21.5 mmol) y 10% paladio sobre carbono (0.6 g) en MeOH (30 ml) fueron agitados bajo gas hidrógeno (50 psi) durante 1 hora, luego filtrados a través de una almohadilla de tierra diatomácea. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar 5.01 g (94%) de un aceite marrón. ^{1}H NMR: 6.59 (d, 1 H), 6.18 (d, 1 H), 6.08 (dd, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 2.79 (s, 4 H), 2.39 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 1.21 (d, 6 H).

Producto intermedio 269

1-(2-Isopropoxi-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina

Una mezcla de 1-cloro-2-isopropoxi-4-nitrobenceno (Producto intermedio 270; 5.0 g, 23.2 mmol), 1-metil piperazina (3.09 mL, 27.82 mmol), y carbonato de potasio (3.99 g, 23.19 mmol) en DMF (10 mL) fue calentada a 135°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, añadida al agua (200 mL) y extraída con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados bajo presión reducida para dar 6.0 gramos (93%) de un sólido rojo. ^{1}H NMR: 7.80 (dd, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.0 (d, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 3.20 (m, 4 H), 2.44 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 1.32 (d, 6 H); *m/z*: 280.

Producto intermedio 270

1-Cloro-2-isopropoxi-4-nitrobenceno

Una mezcla de 2-cloro-5-nitrofenol (10.0 g, 57.6 mmol), 2-yodopropano (6.79 mL, 69.1 mmol), carbonato de cesio (1.87g, 5.76 mmol), y carbonato de potasio (9.93g, 57.6 mmol) en DMF (50 mL) fue calentada a 35°C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, añadida a agua (200 mL) y extraída con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados bajo presión reducida para dar 12.1 gramos (97%) de un sólido rojo. ^{1}H NMR: 7.88 (d, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 4.87 (m, 1 H), 1.32 (d, 6 H).

Producto intermedio 271

Etil 4-cloro-6-morfolinoquinolina-3-carboxilato

Etil 4–hidroxi–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxilato (Producto intermedio 272; 2.2 g, 7.28 mmol) fue agitada en oxicloruro de fósforo de reflujo (6.6 ml, 72.8 mmol) durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida, y CH_3CN (20 mL) añadido. Esta mezcla fue vertida lentamente en solución de $NaHCO_3$ (150 mL) y la lechada resultante fue extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada, y concentrada, y el residuo purificado por cromatografía de columna (EtOAc/gradiente hexanos) para dar 1.8 g (77%) de un sólido blanco. ^{1}H NMR: 8.86 (s, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 4.45 (q, 2 H), 3.82 (s, 4 H), 3.38 (s, 4 H), 1.38 (t, 3 H); *m/z*: 321.

Producto intermedio 272

Etil 4–hidroxi–6–morfolin–4–ilquinolina–3–carboxilato

Una solución de dietil {[(4–morfolin–4–ilfenil)amino]metileno}malonato (Producto intermedio 273; 5.00 g, 14.35 mmol) en difenil éter (30 mL) fue calentada hasta 250°C durante 2 horas. Después de enfriar, hexano (20 mL) fue añadido, y el precipitado resultante filtrado y lavado con acetona (20 mL) para dar 2.4 g (55%) de un sólido marrón claro. ^{1}H NMR: 12.21 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 4.21 (m, 2 H), 3.78 (s, 4 H), 3.17 (s, 4 H), 1.27 (t, 3 H); *m/z*: 303.

Producto intermedio 273

Dietil {[(4–morfolin–4–ilfenil)amino]metileno}malonato

Una solución de 4–(4–aminofenil)morfolina (5.00 g, 28.1 mmol) y dietil etoximetilenomalonato (6.1 mL, 30.5 mmol) en CH_3CN (10 mL) fue agitada durante 24 horas. La mezcla de reacción fue añadida a EtOAc (50 mL), lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$), filtrada, y concentrada. Hexanos (50 ml) fueron añadidos al residuo y después de 30 minutos de sonicación, la lechada resultante fue filtrada para dar 7.2 g (74 %) de un sólido marrón. ^{1}H NMR: 10.75 (d, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 6.98 (d, 2 H), 4.22 (m, 4 H), 3.73 (s, 4 H), 3.08 (s, 4 H), 1.25 (m, 6 H).

Producto intermedio 274

Etil 4–cloro–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato

Etil 4–hidroxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato (Producto intermedio 275; 0.5 g, 1.5 mmol) fue agitado en oxicloruro de fósforo de reflujo (1.5 ml, 15.9 mmol) durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida,

y diclorometano (10 mL) añadido. Esta mezcla fue vertida lentamente en solución de $NaHCO_3$ (50 mL) y la lechada resultante extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada, y concentrada, y el residuo tomado en hexano y filtrado para dar 0.4 g (76%) de un sólido negro. ^{1}H NMR: 8.84 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.45 (q, 2 H), 3.40 (m, 4 H), 2.47 (m, 4 H), 2.25 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H); *m/z*: 334.

Producto intermedio 275

Etil 4–hidroxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato

Una solución de dietil ({[4–(4–metilpiperazin–1–il)fenil]amino}metileno)malonato (Producto intermedio 276; 5.00 g, 13.8 mmol) en difenil éter (30 mL) fue calentada hasta 250°C durante 2 horas. Después de enfriar, hexano (20 mL) fue añadido, y el precipitado resultante fue filtrado y lavado con acetona (20 mL) para dar 0.52 g (10%) de un sólido marrón claro. ^{1}H NMR: 12.19 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 4.23 (m, 2 H), 3.19 (m, 4 H), 2.47 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 1.27 (t, 3 H).

Producto intermedio 276

Dietil ({[4–(4–metilpiperazin–1–il)fenil]amino}metileno)malonato

Una solución de 4–(4–metilpiperazino)anilina (3.0 g, 15.7 mmol) y dietil etoximetilenomalonato (3.4 mL, 16.9 mmol) en CH_3CN (10 mL) fue agitada durante 24 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, hexano (30 ml) fue añadido al residuo, y la lechada resultante fue filtrada para dar 5.0 g (88 %) de un sólido marrón. ^{1}H NMR: 10.74 (d, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 7.24 (d, 2 H), 6.97 (d, 2 H), 4.14 (m, 4 H), 3.11 (m, 4 H), 2.44 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 1.25 (m, 6 H).

Producto intermedio 277

Etil 4–cloro–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato

Una mezcla de dietil ({[3–(2–metoxietoxi)–4–(4–metilpiperazin–1–il)fenil]amino}metileno)malonato (Producto intermedio 278; 6.6 g, 15.15 mmol) y oxicloruro de fósforo (23.24 g, 151.5 mmol) fue calentada a 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y concentrada bajo presión reducida. El aceite oscuro resultante fue diluido con CH_3CN (20 mL) y añadido a una solución agitada de $NaHCO_3$. La mezcla resultante fue extraída con diclorometano (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados bajo presión reducida. El aceite resultante

fue purificado a través de cromatografía en sílice (EtOAc) para dar 1.25 g (20%) de un polvo amarillo pálido. ^{1}H NMR: 8.92 (s, 1 H), 7.48 (s, 2 H), 4.41 (q, 2 H), 4.39 (q, 2 H), 4.34 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.22 (m, 4 H), 2.53 (s, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 1.37 (t, 3 H); *m/z*: 408.

Producto intermedio 278

Dietil ({[3-(2-metoxietoxi)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}metileno)malonato

1-[2-(2-Metoxietoxi)-4-nitrofenil]-4-metilpiperazina (Producto intermedio 279; 7.0 g, 23.70 mmol), 10% paladio sobre carbono (0.7g), y MeOH (20 ml) fueron combinados bajo una atmósfera de nitrógeno. La atmósfera de nitrógeno fue eliminada y 50 psi de gas hidrógeno fueron aplicados durante 1 hora mientras se agitaba el frasco de reacción. El gas hidrógeno fue eliminado, y remplazado con gas nitrógeno. Dietil etoximetilenomalonato (4.84 mL, 24.18 mmol) fue añadido, y la mezcla resultante se dejó reposar durante 16 horas. La lechada negra resultante fue filtrada a través de una almohadilla de tierra diatomácea, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El aceite resultante fue purificado a través de cromatografía en sílice (EtOAc) para dar 6.6 gramos (64%) de un aceite amarillo. ^{1}H NMR: 6.59 (d, 1 H), 6.18 (d, 1 H), 6.08 (dd, 1 H), 4.65 (s, 2 H), (s, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 2.79 (s, 4 H), 2.39 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H); *m/z*: 436.

Producto intermedio 279

1-[2-(2-Metoxietoxi)-4-nitrofenil]-4-metilpiperazina

A una solución de 1-cloro-2-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno (Producto intermedio 280; 5.0 g, 23.19 mmol) en DMF (10 mL) a 60°C fue añadida *N*-metil piperazina (3.09 mL, 27.82 mmol). Después de calentar a 130°C durante 26 horas, la mezcla de reacción fue enfriada y añadida a una solución $NaHCO_3$ (50 mL). La mezcla fue extraída con EtOAc (3 x 100 mL), y los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados bajo presión reducida para dar 6.1 gramos (92.6%) de un sólido rojo. ^{1}H NMR: 7.80 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.0 (d, 1 H), 4.21 (m, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.24 (m, 4 H), 2.44 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H); *m/z*: 296.

Producto intermedio 280

1-Cloro-2-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno

Una solución de 2–cloro–5–nitrofenol (10.0 g, 57.62 mmol), 1–bromo–2–metoxietano (8.4 mL, 69.14 mmol), y carbonato de potasio (11.92g, 69.14 mmol) en DMF (40 mL) fue calentada a 40°C durante 48 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y añadida a una solución de $NaHCO_3$ (100 mL) y diclorometano (100 mL). La mezcla resultante fue extraída con diclorometano (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados bajo presión reducida para dar un sólido rojo. El sólido rojo fue filtrado a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con una proporción de 9:1 de hexanos:EtOAc. El filtrado fue concentrado para dar 10.3 g (77%) de un sólido cristalino rojo–naranja. ^{1}H NMR: 7.92 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 4.35 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H).

Producto intermedio 281

Etil 4,6–dicloro–7–(2–metoxietoxi)quinolina–3–carboxilato

Una solución de etil 6–cloro–4–hidroxi–7–(2–metoxietoxi)quinolina–3–carboxilato (Producto intermedio 282; 6.7 g, 20.56 mmol), tionil cloruro (4.5 mL, 61.69 mmol), y DMF (1 gota) en CH_3CN (25 mL) fue calentada a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y añadida lentamente a una solución de $NaHCO_3$ (100 mL). La lechada resultante fue extraída con EtOAc (3 x 100 mL), los extractos orgánicos fueron combinados y secados (Na_2SO_4). La purificación del residuo a través de cromatografía en sílice (hexanos/gradiente EtOAc) dio 5.5 g (78%) de un sólido blanco. ^{1}H NMR: 9.10 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 4.44 (m, 4 H), 3.81 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H).

Producto intermedio 282

Etil 6–cloro–4–hidroxi–7–(2–metoxietoxi)quinolina–3–carboxilato

A una solución de Dowtherm A (25 mL) a 250°C, fue añadido dietil ({[4–cloro–3–(2–metoxietoxi)fenil]amino}metileno)malonato (Producto intermedio 283; 12.7 g, 34.16 mmol) y el calentamiento continuado durante 1 hora. El recipiente de reacción fue enfriado, hexano (100 mL) fue añadido y la lechada resultante fue filtrada y secada para dar 10.5 g (94%) de un sólido gris insoluble.

Producto intermedio 283

Dietil ({[4–cloro–3–(2–metoxietoxi)fenil]amino}metileno)malonato

Una mezcla de 1–cloro–2–(2–metoxietoxi)–4–nitrobenceno (Producto intermedio 280; 10.3 g, 44.47 mmol), 5% platino sobre carbono (1.0g), y yoduro de zinc(II) (2.84 g, 8,89 mmol) en EtOAc (40 ml) bajo nitrógeno fue evacuada para hidrógeno (1 atm) y agitada durante 24 horas. El hidrógeno fue remplazado con nitrógeno, y dietil etoximetilenomalonato (9.07 mL, 24.18 mmol) y Na_2SO_4 (1 g) fueron añadidos. Después de 16 horas, la lechada negra resultante fue filtrada a través de una almohadilla de tierra diatomácea, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El aceite resultante fue purificado a través de cromatografía en sílice (hexanos/gradiente EtOAc) para dar 12.7 gramos (77%) de un polvo blanco hueso. ^{1}H NMR: 10.70 (d, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.24 (m, 6 H), 3.72 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 1.28 (m, 6 H); *m/z*: 372.

Producto intermedio 284

Etil 7–(2–{[*tert*–butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)–4–cloro–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxilato

Una solución de dietil ({[3–(2–{[*tert*–butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)–4–(4–metilpiperazin–1–il)fenil]amino}metileno)malonato (Producto intermedio 285; 2.0 g, 3.73 mmol), trietilamina (9.05 g, 89.59 mmol) y oxicloruro de fósforo (1.14 g, 7.47 mmol) en tolueno (10 mL) fue calentada a 100°C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, acetonitrilo (10 mL) fue añadido, y la mezcla resultante fue añadida a una solución de $NaHCO_3$. La mezcla fue extraída con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados bajo presión reducida. El aceite resultante fue purificado a través de cromatografía en sílice (EtOAc/MeOH gradiente) para dar 0.545 g (29%) de un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR: 8.84 (s, 1 H), 7.40 (s, 2 H), 4.32 (q, 2 H), 4.22 (m, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 3.16 (s, 4 H), 2.45 (s, 4 H), 1.28 (t, 3 H), 0.79 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H); *m/z*: 508.

Producto intermedio 285

Dietil ({[3–(2–{[*tert*–butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)–4–(4–metilpiperazin–1–il)fenil]amino}metileno)malonato

Una mezcla de 1–[2–(2–{[*tert*–butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)–4–nitrofenil]–4–metilpiperazina (Producto intermedio 286; 1.5 g, 3.79 mmol) y 10% paladio sobre carbono (0.4g) en EtOAc (10 ml) bajo nitrógeno fue evacuada para hidrógeno (1 atm) y agitada durante 16 horas. El gas hidrógeno fue eliminado, y remplazado con gas nitrógeno. Dietil

etoximetilenomalonato (0.774 mL, 3.87 mmol) fue añadido, y después de agitar durante 24 horas, la lechada negra resultante fue filtrada a través de una almohadilla de tierra diatomácea. El filtrado fue concentrada bajo presión reducida para dar 2.0 g (99%) de un sólido blanco. ^{1}H NMR: 10.72 (d, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.86 (s, 2 H), 4.23–4.10 (m, 6 H), 3.92 (m, 2 H), 2.97 (m, 4 H), 2.43 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.25 (m, 6 H), 0.86 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H); *m/z*: 536.

Producto intermedio 286

1–[2–(2–{[*tert*–Butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)–4–nitrofenil]–4–metilpiperazina

Una solución de *tert*–butil[2–(2–cloro–5–nitrofenoxi)etoxi]dimetilsilano (Producto intermedio 287; 6.0 g, 18.08 mmol) y *N*–metilpiperazina (4.41 mL, 39.77 mmol) en DMF (10 mL) fue calentada a 100°C durante 3 días. Después de enfriar, agua (20 mL) fue añadida, la mezcla fue extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, y concentrados, y el residuo purificado a través de cromatografía en sílice (hexanos/gradiente EtOAc) para dar 5.0 g (70 %) de un sólido amarillo. ^{1}H NMR: 7.84 (dd, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.17 (m, 2 H), 3.96 (m, 2 H), 3.26 (m, 4 H), 2.45 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H); *m/z*: 396.

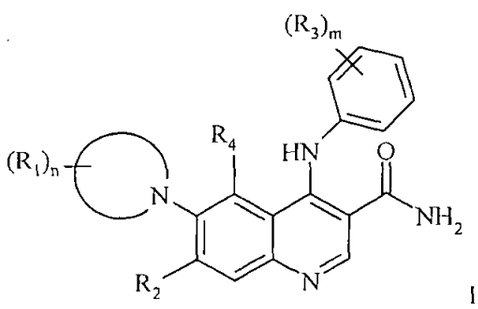
Producto intermedio 287

tert–Butil[2–(2–cloro–5–nitrofenoxi)etoxi]dimetilsilano

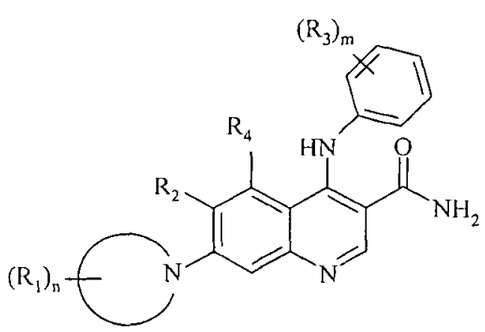
Una mezcla de 2–cloro–5–nitrofenol (6.0 g, 34.57 mmol), (2–bromoetoxi)–*tert*–butildimetilsilano (8.6 mL, 41.5 mmol) y carbonato de potasio (7.15 g, 41.5 mmol), en DMF (40 mL) fue calentada a 40°C durante 4 días. La mezcla de reacción fue filtrada. Salmuera (200 mL) fue añadida, y la mezcla fue extraída con EtOAc (3x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados, y el residuo purificado por cromatografía en sílice (hexanos/EtOAc gradiente) para dar 6.5 g (57%) de un sólido blanco. ^{1}H NMR: 7.94 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 4.325 (m, 2 H), 3.96 (m, 2 H), 0.82 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H).

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de fórmula IA o IB:

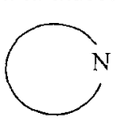


IA



IB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:



es un heteroaril o heterociclo, unido al nitrógeno, de 3–10 miembros; donde si dicho heteroaril o heterociclo contiene una fracción –NH– ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R_5;

$\mathbf{R_1}$ en cada aparición es independientemente halo, hidroxi, nitro, formil, ciano, –CO_2H, –SH, (C_1–C_6)alquil, (C_2–C_6)alquenil, (C_2–C_6)alquinil, (C_3–C_6)cicloalquil, (C_1–C_6)alcoxi, –OC(O)–(C_1–C_6)alquil, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –NR'R", –NR'–C(O)–(C_1–C_6)alquil, (C_1–C_6)alquil$S(O)_a$– donde a es 0 a 2, –NR'–C(O)–O(C_1–C_6)alquil, –NR'–SO_2–(C_1–C_6)alquil, –NR'–C(O)NR'R", –SO_2–NR'R",–C(O)–NR'R", carbociclil, heterociclo, heteroaril u oxo;

$\mathbf{R_2}$ es hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, formil, –CO_2H, –SH, ciano, (C_1–C_6)alquil, (C_2–C_6)alquenil, (C_2–C_6)alquinil, (C_3–C_6)cicloalquil, –O–(C_3–C_6)cicloalquil, –OC(O)–(C_1–C_6)alquil, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –CO_2(C_1–C_6)alquil, –NR'R", –NR'–C(O)–(C_1–C_6)alquil, (C_1–C_6)alquil$S(O)_a$– donde a es 0 a 2, –NR'–C(O)–O(C_1–C_6)alquil, –NR'–SO_2–(C_1–

C_6)alquil, –NR'–C(O)NR'R", $–SO_2$–NR'R", –C(O)–NR'R", –OC(O)–NR'R", carbociclil, heterociclo, heteroaril o (C_1–C_6)alcoxi;

R_3 en cada aparición es independientemente halo, nitro, formil, ciano, hidroxi, –NR'R", $–CO_2H$, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, $–CO_2$(C_1–C_6)alquil, –C(O)–NR'R", –NR'–C(O)–(C_1–C_6)alquil, –NR'–C(O)NR'R", –NR'–C(O)–O(C_1–C_6)alquil, –O–C(O)–(C_1–C_6)alquil, –SH, $–SO_2$–NR'R", (C_1–C_6)alquil, (C_2–C_6)alquenil, (C_2–C_6)alquinil, (C_1–C_6)alcoxi, (C_1–C_6)alquil$S(O)_a$– donde a es 0 a 2, –NR'–SO_2–(C_1–C_6)alquil, carbociclil, heterociclo, o heteroaril, donde si dicho heterociclo o heteroaril contiene una fracción –NH– ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por (C_1–C_6)alquil; o

dos grupos R_3 en carbonos adyacentes pueden formar opcionalmente un anillo saturado, parcialmente insaturado, insaturado y/o aromático de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados de S, O, o NR_a donde R_a está ausente, H o (C_1–C_6)alquil;

R_4 es hidrógeno o halo;

m es 0–3; donde los valores de R_3 pueden ser los mismos o diferentes;

n es 0–3; donde los valores de R_1 pueden ser los mismos o diferentes;

p es independientemente 1 ó 2 en cada aparición; y

R_5 es seleccionado de (C_1–C_6)alquil, (C_3–C_6)cicloalquil, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, –$S(O)_p$(C_1–C_6)alquil, $–CO_2$(C_1–C_6)alquil, –C(O)–NR'R", bencil, benciloxicarbonil, benzoil y fenilsulfonil;

R' y **R"** independientemente en cada aparición son H, opcionalmente sustituido (C_1–C_6)alquil, u opcionalmente sustituido aril, o tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3–6 miembros opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado que contiene 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de NR_a; donde dichos sustituyentes opcionales pueden ser seleccionados de uno o más R_6;

R_6 puede ser independientemente (C_1–C_6)alquil, halo(C_1–C_6)alquil, halo, nitro, ciano, hidroxi, (C_1–C_6)alcoxi, $–NR^xR^y$, —$COOR^x$ o —$CONR^xR^y$; y

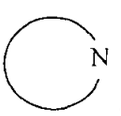
R^x y R^y son independientemente uno de otro hidrógeno o (C_1–C_6)alquil; y donde cada R_a, R_1, R_2, R_3 y R_5 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más formil, –SH, azido, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, –OC(O)–(C_1–C_6)alquil, –NR'R", $–CO_2H$, –C(O)–(C_1–C_6)alquil, $–CO_2$(C_1–C_6)alquil, –C(O)–NR'R", –S–(C_1–C_6)alquil, $–SO_p$–(C_1–C_6)alquil, $–SO_p$NR'R", (C_1–C_6)alquil, (C_3–C_6)cicloalquil, –NR'–C(O)–(C_1–

C_6)alquil, –NR'–C(O)–O(C_1–C_6)alquil, –NR'–SO_2–(C_1–C_6)alquil, –NR'–C(O)NR'R", (C_2–C_6)alquenil, (C_2–C_6)alquinil, o (C_1–C_6)alcoxi.

2. Un compuesto de fórmula IA como el reivindicado en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de fórmula IB como el reivindicado en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–3 donde:



es un heterociclo, unido al nitrógeno, de 5–7 miembros; donde si dicho heterociclo contiene una fracción –NH– ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R_5; donde

R_5 es seleccionado de (C_1–C_6)alquil, (C_3–C_6)cicloalquil, –C(O)–(C_1–C_6)alquil y –CO_2(C_1–C_6)alquil; y

cada R_5 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más ciano, hidroxi, –OC(O)–(C_1–C_6)alquil, –NR'R", (C_3–C_6)cicloalquil o (C_1–C_6)alcoxi; donde

R' y R" independientemente en cada aparición son (C_1–C_6)alquil.

5. Un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–4 donde R_1 en cada aparición es hidroxi, –NR'R" u oxo; donde R' y R" independientemente en cada aparición son (C_1–C_6)alquil.

6. Un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–5 donde n es 0 ó 1.

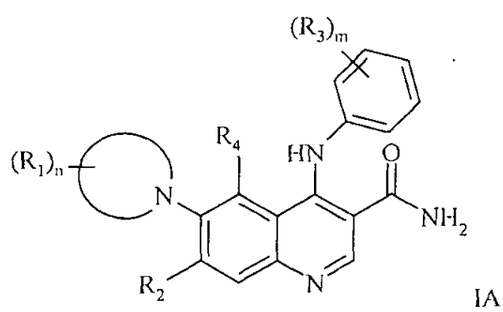
7. Un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–6 donde R_2 es hidrógeno, halo o (C_1–C_6)alcoxi; donde R_2 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más (C_1–C_6)alcoxi o hidroxi.

8. Un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–7 donde R_3 en cada aparición es independientemente halo, (C_1–C_6)alquil o (C_1–C_6)alcoxi; donde R_3 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por halo.

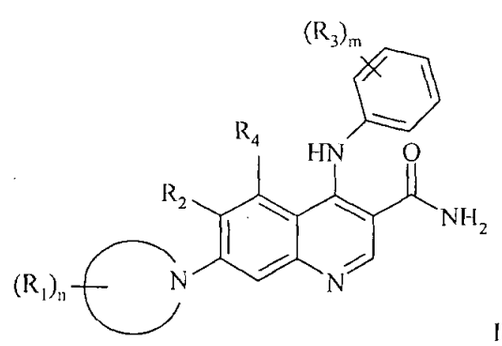
9. Un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–8 donde m es 1–3; donde los valores de R_3 pueden ser los mismos o diferentes.

10. Un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–9 donde R_4 es hidrógeno o fluoro.

11. Un compuesto de fórmula IA o IB:

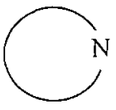


IA



IB

donde:


es piperazin–1–il, *N*–metilpiperazin–1–il, *N*–etilpiperazin–1–il, *N*–isopropilpiperazin–1–il, *N*–acetilpiperazin–1–il, *N*–(2–hidroxiacetil)piperazin–1–il, *N*–(2–dimetilaminoetil)piperazin–1–il, *N*–(2–metoxietil)piperazin–1–il, *N*–(2–cianoetil)piperazin–1–il, *N*–(2–hidroxietil)piperazin–1–il, *N*–(ciclopropilmetil)piperazin–1–il, *N*–(ciclopropil)piperazin–1–il, *N*–((R)–2–hidroxipropionil)piperazin–1–il, *N*–((S)–2–hidroxipropionil)piperazin–1–il, *N*–(*t*–butoxicarbonil)piperazin–1–il, *N*–(acetoxiacetil)piperazin–1–il, piperidin–1–il, morfolino, homopiperazin–1–il, *N*–metilhomopiperazin–1–il, *N*–etilhomopiperazin–1–il, *N*–acetilhomopiperazin–1–il, *N*–isopropilhomopiperazin–1–il, *N*–ciclopropilhomopiperazin–1–il y pirrolidin–1–il;

R_1 en cada aparición es hidroxi, $–NMe_2$ u oxo;

n es 0 ó 1;

R_2 es hidrógeno, fluoro, metoxi, etoxi, 2–(metoxi)etoxi, 2–hidroxietoxi o isopropoxi;

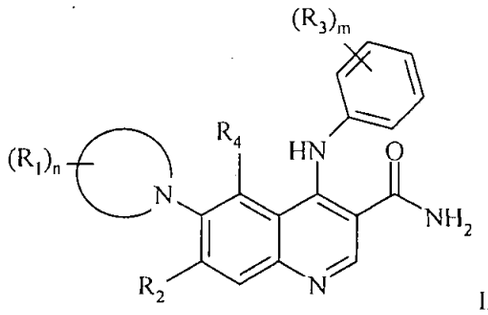
R_3 en cada aparición es independientemente fluoro, cloro, metil, trifluorometil, etil, metoxi o trifluorometoxi;

m es 1–3; donde los valores de R_3 pueden ser los mismos o diferentes;

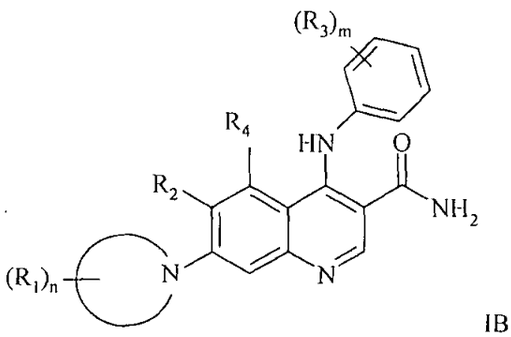
R_4 es hidrógeno o fluoro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de fórmula IA o IB:



IA



IB

seleccionado de:

4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida;

4–[(2,3–diclorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida;

7–etoxi–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida;

4–[(3–cloro–2–fluorofenil)amino]–7–etoxi–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida;

7–etoxi–4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida;

7–etoxi–4–[(2–fluoro–4–metilfenil)amino]–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida;

4–[(2,4–difluorofenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida;

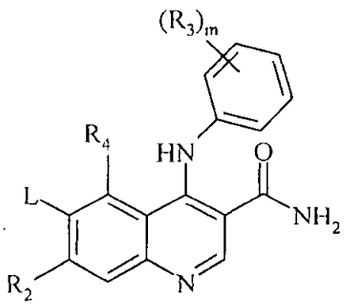
4–[(2–fluoro–4–metilfenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida;

4–[(2–fluoro–5–metilfenil)amino]–7–(2–metoxietoxi)–6–(4–metilpiperazin–1–il)quinolina–3–carboxamida; y

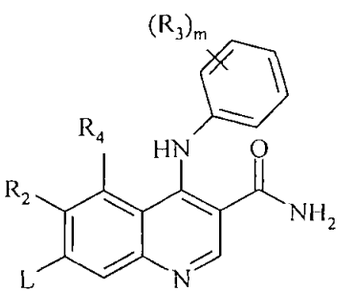
4–[(2–fluoro–4–metilfenil)amino]–6–(4–isopropilpiperazin–1–il)–7–(2–metoxietoxi)quinolina–3–carboxamida.

13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en la reivindicación 1, cuyo proceso, donde los grupos variables son, a menos que se especifique lo contrario, como los definidos en la reivindicación 1, está compuesto de:

Proceso a) reaccionar un compuesto de fórmula IIA o IIB:

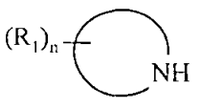


IIA



IIB

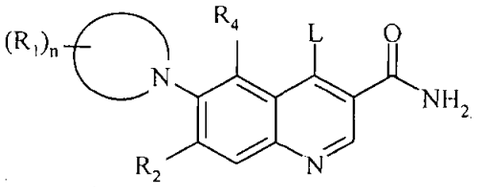
donde L es un grupo o átomo desplazable; con un compuesto de fórmula III:



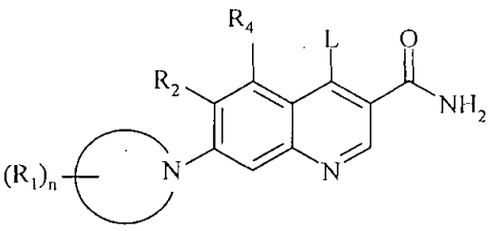
III

o

Proceso b) reaccionar un compuesto de fórmula IVA o IVB:

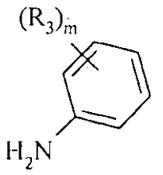


IVA



IVB

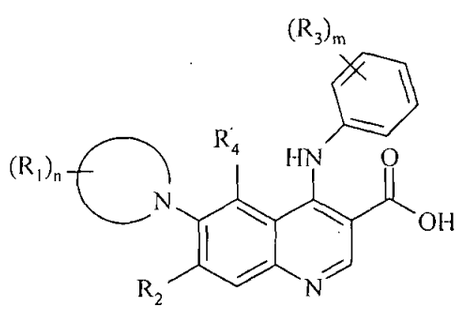
donde L es un grupo o átomo desplazable; con un compuesto de fórmula V:



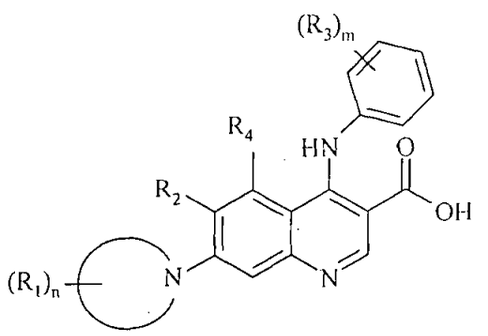
V

o

Proceso c) reaccionar un compuesto de fórmula VIA o VIB:



VIA

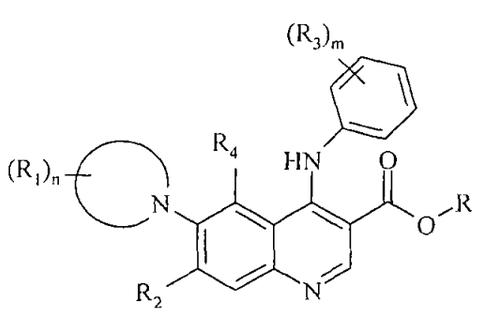


VIB

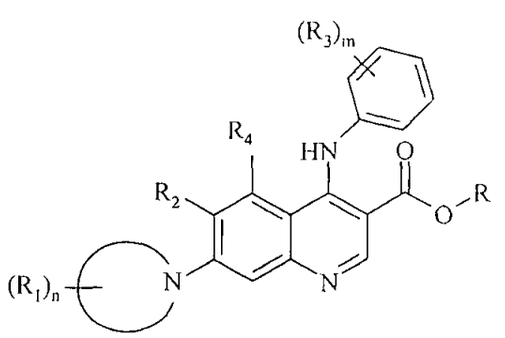
o un derivado activado del mismo; con amoníaco;

o

Proceso d) reaccionar un compuesto de fórmula VIIA o VIIB:



VIIA

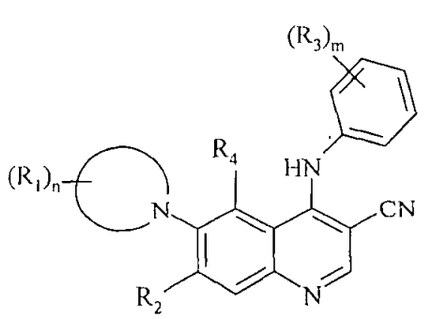


VIIB

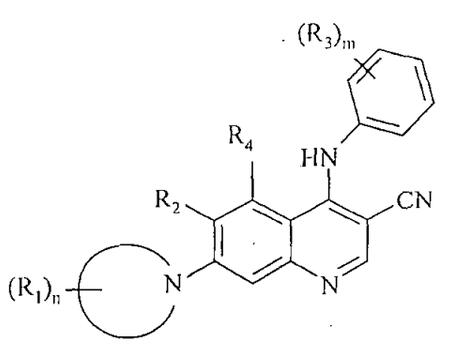
donde R es (C_1–C_6)alquil, en particular metil y etil; con formamida y una base;

o

Proceso e) hidrólisis de un compuesto de fórmula VIIIA o VIIIB:



VIIIA



VIIIB

y a continuación si fuera necesario:

i) convertir un compuesto de la fórmula IA o IB en otro compuesto de la fórmula IA o IB;
ii) eliminar cualquier grupo de protección;
iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, para su uso como un medicamento.

16. El uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto inhibidor de la quinasa CSF–1R en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

17. El uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto contra el cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

18. El uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del melanoma, tumores papilares de las tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, rinón, vejiga, próstata, mama y páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroide, pulmones y ovarios.

19. El uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en la

fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cervical, endometrial, próstata, pulmón, rinón y páncreas; enfermedades hematológicas malignas incluyendo el síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma de no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma uveal maligno y linfoma folicular.

20. El uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la osteolisis asociada al tumor, osteoporosis incluyendo la pérdida ósea inducida por la ovariectomía, fracaso del implante ortopédico, trastornos autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico, artritis incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad inflamatoria del intestino; rechazo al transplante incluyendo los aloinjertos de médula ósea y renal y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos crónicos de la piel incluyendo la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans.

21. Un método para producir un efecto inhibidor de la quinasa CSF–1R en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12.

22. Un método para producir un efecto contra el cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12.

23. Un método de tratar el melanoma, tumores papilares de las tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, rinón, vejiga, próstata, mama y páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroide, pulmones y

ovarios, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12.

24. Un método de tratar tumores de mama, ovario, vejiga, cervical, endometrial, próstata, pulmón, rinón y páncreas; enfermedades hematológicas malignas incluyendo el síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma de no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma uveal maligno y linfoma folicular en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12.

25. Un método de tratar la osteolisis asociada al tumor, osteoporosis incluyendo la pérdida ósea inducida por la ovariectomía, fracaso del implante ortopédico, trastornos autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico, artritis incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad inflamatoria del intestino; rechazo al transplante incluyendo los aloinjertos de médula ósea y renal y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos crónicos de la piel incluyendo la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12.

26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en la producción de un efecto inhibidor de la quinasa CSF–1R en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en la producción de un efecto contra el cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del melanoma, tumores papilares de las tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, rinón, vejiga, próstata, mama y páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroide, pulmones y ovarios en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cervical, endometrial, próstata, pulmón, rinón y páncreas; enfermedades hematológicas malignas incluyendo el síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma de no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma uveal maligno y linfoma folicular en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en asociación con un portador o diluente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la osteolisis asociada al tumor, osteoporosis incluyendo la pérdida ósea inducida por la ovariectomía, fracaso del implante ortopédico, trastornos autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico, artritis incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad inflamatoria del intestino; rechazo al transplante incluyendo los aloinjertos de médula ósea y

renal y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos crónicos de la piel incluyendo la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

31. El uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en la producción de un efecto inhibidor de la quinasa CSF–1R en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

32. El uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en la producción de un efecto contra el cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

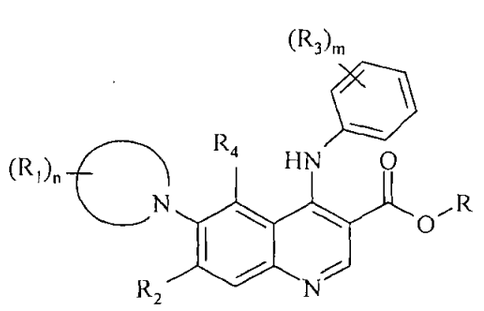
33. El uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en el tratamiento del melanoma, tumores papilares de las tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, rinón, vejiga, próstata, mama y páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, colon, tiroide, pulmones y ovarios.

34. El uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cervical, endometrial, próstata, pulmón, rinón y páncreas; enfermedades hematológicas malignas incluyendo el síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma de no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma uveal maligno y linfoma folicular.

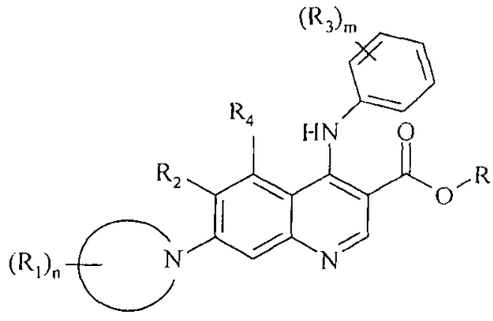
35. El uso de un compuesto de la fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12, en el tratamiento de la osteolisis asociada al tumor, osteoporosis incluyendo la pérdida ósea inducida por la ovariectomía, fracaso del implante ortopédico, trastornos autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico, artritis incluyendo la artritis reumatoide,

osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad inflamatoria del intestino; rechazo al transplante incluyendo los aloinjertos de médula ósea y renal y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos crónicos de la piel incluyendo la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans.

36. Un compuesto de fórmula VIIA y VIIB:



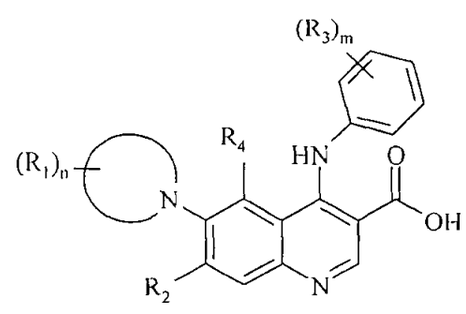
VIIA



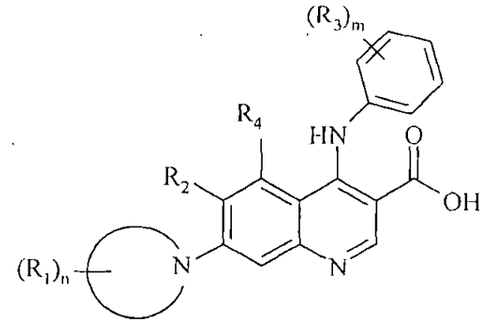
VIIB

donde R es (C_1–C_6)alquil y R_1–R_4, n y m son como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12.

37. Un compuesto de fórmula VIA y VIB:



VIA



VIB

donde R_1–R_4, n y m como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1–12.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional Nº PCT/GB2007/001338

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 1535910 A1	01-06-2005	AU 2003235838 A1	17-11-2003
		WO 03093238 A1	13-11-2003
		US 2006235033 A1	19-10-2006
WO 9515758 A	15-06-1995	AT 289814 T	15-03-2005
		AU 1305095 A	27-06-1995
		DE 69434287 D1	07-04-2005
		DE 69434287 T2	06-04-2006
		EP 0871448 A1	21-10-1998
		ES 2236701 T3	16-07-2005
		MX PA94009601 A	24-02-2005
		PT 871448 T	31-05-2005
		SG 54172 A1	16-11-1998
WO 2005034955 A	21-04-2005	AU 2003304497 A1	27-04-2005
		BR PI0318503 A	12-09-2006
		CA 2537978 A1	21-04-2005
		EP 1670473 A1	21-06-2006
		MX PA06002846 A	14-06-2006
WO 02092571 A	21-11-2002	BG 108325 A	30-11-2004
		BR 0209431 A	03-08-2004
		CA 2446717 A1	21-11-2002
		CN 1507434 A	23-06-2004
		CZ 20033034 A3	16-06-2004
		EE 200300544 A	16-02-2004
		EP 1387830 A1	11-02-2004
		HU 0401339 A2	28-12-2004
		IS 7016 A	05-11-2003
		JP 2004533452 T	04-11-2004
		MX PA03010207 A	10-03-2004
		NZ 529302 A	27-05-2004
		PL 366766 A1	07-02-2005
		RU 2281940 C2	20-08-2006
		SK 13712003 A3	05-10-2004
		UA 76142 C2	15-01-2004
		US 2006173034 A1	03-08-2006
		US 2004248923 A1	09-12-2004
		ZA 200308350 A	27-01-2005
WO 2005075429 A1	18-08-2005	AR 047609 A1	25-01-2006
		CN 1942445 A	04-04-2007
		EP 1718615 A1	08-11-2006

108627

296

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/GB2007/001338

Recuadro II **Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)**

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n^{os}: 21-25, 31-35
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:

Aunque las reivindicaciones 21-25 Y 31-35 se relacionan con un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia, así como con métodos de diagnósticos / Regla 39.1(iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido realizada para estas reivindicaciones. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados de los compuestos.

2. ☐ Las reivindicaciones n^{os}:
se refieren a elementos de la solicitud nacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:

3. ☐ Las reivindicaciones n^{os}:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la Regla 6.4(a)..

Recuadro III **Observaciones cuando falta unidad de incención (continuación del punto 3 de la primera hoja)**

La Administración encargada de la búsqueda internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud nacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.

2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.

3. ☐ Dada que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n^{os}:

4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentre de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n^{os}:

Indicación en cuanto a la protesta
☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante.
☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2007/001338

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D215/54 C07D401/04 A61K31/47 A61P35/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CPI

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
A	EP 1 535 910 A1 (KIRIN BREWERY [JP]) 1 de junio de 2005 (2005-06-01) reivindicaciones 1,87	1-37
A	WO 95/15758 A (RHONE POULENC RORER PHARMA [US]; MYERS MICHAEL R [US]; SPADA ALFRED P) 15 de junio de 1995 (1995-06-15) reivindicaciones 1-3	1-37
A	WO 2005/034955 A (WYETH CORP [US]; WISSNER ALLAN [US]; RABINDRAN SRIDHAR KRISHNA [US]; T) 21 de abril de 2005 (2005-04-21) reivindicación 8	1-37
A	WO 02/092571 A (ASTRAZENECA AB [SE]; LARSSON JOAKIM [SE]; SJOE PETER [SE]) 21 de noviembre de 2002 (2002-11-21) reivindicación 1	1-37

-/--

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional	Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional
8 de agosto de 2007	21/08/2007

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional	Funcionario autorizado
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31 70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax. (+31 70) 340-3016	Bakboord, Joan

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2007/001338

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
A	WO 2005/075429 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; DAVID LAURENT [SE]; GUSTAFSSON JOERGEN [SE]; LAWI) 18 de agosto de 2005 (2005-08-18) reivindicaciones 1,18	1-37

102227-1 WO

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	**Form PCT/RO/101 PCT Request**	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.018.193 MT/FOP 20070401/0.20.5.9
0-5	**Petition** The undersigned requests that the present International application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	**Receiving Office (specified by the applicant)**	UK Intellectual Property Office (RO/GB)
0-7	**Applicant's or agent's file reference**	102227-1 WO
I	**Title of Invention**	CHEMICAL COMPOUNDS

II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LT LU LV MC MT NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BH BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM GT HN HR HU ID IL IN IS JP KE KG KM KN KP KR KZ LA LC LK LR LS LT LU LY MA MD ME MK MN MW MX MY MZ NA NG NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RS RU SC SD SE SG SK SL SM SV SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	SE-151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
II-10	e-mail	patents@astrazeneca.com
III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	COOK, Donald
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	DAKIN, Leslie
III-3-5	Address	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	DEL VALLE, David
III-4-5	Address	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	GERO, Thomas
III-5-5	Address	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	SCOTT, David
III-6-5	Address	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-6-6	State of nationality	GB
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	ZHENG, Xiaolan
III-7-5	Address	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-7-6	State of nationality	CN
III-7-7	State of residence	US
IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence** The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
IV-1-2	Address	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
IV-1-5	e-mail	patents@astrazeneca.com
V	DESIGNATIONS	
V-1	**The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.**	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	14 April 2006 (14.04.2006)	
VI-1-2	Number	60/744,857	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	09 November 2006 (09.11.2006)	
VI-2-2	Number	60/865,090	
VI-2-3	Country	US	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	125	-
IX-3	Claims	13	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	145	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZAB/NOV06/013	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZUK/NOV06/013	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1 VI-2	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	**Figure of the drawings which should accompany the abstract**		
IX-20	**Language of filing of the international application**	English	
X-1	**Signature of applicant, agent or common representative**	P. J. French	
X-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY	
X-1-2	Name of signatory	Philip French	
X-1-3	Capacity	Agent	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	**Date of actual receipt of the purported international application**	
10-2	**Drawings:**	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	**Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application**	
10-4	**Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)**	
10-5	**International Searching Authority**	ISA/EP
10-6	**Transmittal of search copy delayed until search fee is paid**	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	**Date of receipt of the record copy by the International Bureau**	

305

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO S.**
de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO S.**
domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciled in SE-151 Sodertalje, Sweden

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**
of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or explotation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments; protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

En la Notaría cuarenta de este círculo se hizo la presente fotocopia que coincide con el original que se tuvo a la vista.
04 MAR. 2008
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C.
Norby Fernando Mora S.

The power includes the faculty to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**
domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire, England

this 18th day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL
Title Director, IP Services

120816

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me
KEVIN BILL
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the
ATTORNEY
of
ASTRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer -this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

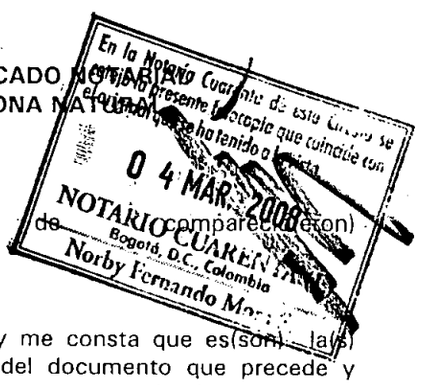
State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

Hoy de de
ante mí compareció(con)



a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

306

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **J B Hodgson**
   a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **17 February 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G348987**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **J. Ireland**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

En la Notaría Cuarenta de [illegible] cotejó la presente fotocopia con el original que se ha tenido a la vista

04 MAR 2008

NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C. Colombia
Norby Fernando Mora S.

307

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el **Poder** concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a **Ramiro Castro Duque** y/o **Juan Pablo Cadena Sarmiento** y/o **Beatriz Jaramillo S**, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
   ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres 6. el **17 de Febrero de 2004**
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello 10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.



GAVIRIA 308

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo Serial 5562241

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina: Registraduría [ ] Notaría [X] Consulado [ ] Corregimiento [ ] Insp. de Policía [ ] Código 9995

País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.

Datos del fallecido

Apellidos y nombres completos

CASTRO DUQUE RAMIRO.

Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción

Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía.

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.

Fecha de la defunción										Hora	Número de certificado de defunción
Año	2	0	0	4	Mes	1	0	Día	3	0	04:10 PM	A- 2094375.

Presunción de muerte

Juzgado que profiere la sentencia | Fecha de la sentencia: Año | Mes | Día

Documento presentado: Autorización judicial [ ] Certificado Médico [X]

Nombre y cargo del funcionario: ANDRES DIAZ CAMPOS. R.M. No. 79982662

Datos del denunciante

Apellidos y nombres completos

EDGAR DAVID REGINO H.

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA CORDOBA	

Primer testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma

Segundo testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma

Fecha de inscripción: Año 2004 Mes 11 Día 02

Nombre y firma del funcionario que autoriza: BLANCA LIGIA VALLEJO RESTREPO NOTARIA 32

ESPACIO PARA NOTAS

PADRES: ALFONSO CASTRO MERCEDES DUQUE.

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

OTARIA 32
IRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO : QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro civil de defunciones serial indicativo número 5562241 ..... que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy 17 NOV 2004 .....

NOTARIA 32 DEL CIRCULO
BOGOTA D.C.
NELSON FLOREZ G.
SECRETARIO DELEGADO PARA COPIAS
DECRETO 1394 DE 1996

NELSON FLOREZ G.
SECRETARIO DELEGADO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-119163- -00000-0000

Fecha: 2008-11-07 16:28:30 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 308

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

304

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 7 nov/08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 62 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia