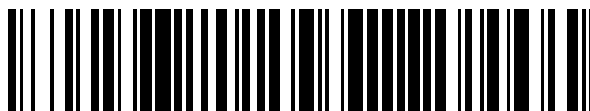


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 977**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 215/44 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 411/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2011 E 11778419 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2566477**

54 Título: **Amino-quinolinas como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

07.05.2010 US 332402 P

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

03.12.2015

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BURY, MICHAEL JONATHAN;
CASILLAS, LINDA N.;
CHARNLEY, ADAM KENNETH;
DEMARTINO, MICHAEL P.;
DONG, XIAOYANG;
HAILE, PAMELA A.;
HARRIS, PHILIP ANTHONY;
LAKDAWALA SHAH, AMI;
KING, BRYAN W.;
MARQUIS, ROBERT W., JR.;
MEHLMANN, JOHN F.;
ROMANO, JOSEPH J.;
SEHON, CLARK A. y
EIDAM, PATRIC**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 552 977 T3

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

DESCRIPCIÓN

Amino-quinolinas como inhibidores de quinasa

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

- 5 La presente invención se refiere a 4-amino-quinolinas que inhiben la quinasa de RIP2 y procedimientos para preparar y usar las mismas. Específicamente, la presente invención se refiere a 4-amino-quinolinas sustituidas como inhibidores de quinasa de RIP2.

Antecedentes de la invención

- 10 La quinasa de la proteína-2 de interacción con receptor (RIP2), que también se menciona como CARD3, RICK, CARDIAK, o RIPK2, es una serina/treonina proteína quinasa de la familia TKL implicada en la señalización inmune innata. La quinasa de RIP2 está compuesta por un dominio quinasa N-terminal y un dominio de reclutamiento de caspasa C-terminal (CARD) ligados mediante una región intermedia (IM) ((1998) J. Biol. Chem. 273, 12296-12300; (1998) Current Biology 8, 885-889; y (1998) J. Biol. Chem. 273, 16968-16975). El dominio CARD de la quinasa de RIP2 media la interacción con otras proteínas que contienen CARD, tales como NOD1 y NOD2 ((2000) J. Biol. Chem. 275, 27823-27831 y (2001) EMBO reports 2, 736-742). NOD1 y NOD2 son receptores citoplasmáticos que desempeñan un papel principal en la vigilancia inmune innata. Reconocen patógenos bacterianos tanto gram positivos como gram negativos y se activan mediante motivos específicos de peptidoglucano, ácido diaminopimérico (es decir, DAP) y muramil dipéptido (MDP), respectivamente ((2007) J Immunol 178, 2380-2386).

- 20 Después de la activación, la quinasa de RIP2 se asocia con NOD1 o NOD2 y parece funcionar principalmente como estructura molecular para reunir otras quinasas (TAK1, IKK $\alpha/\beta/\gamma$) implicadas en la activación de NF- κ B y de proteína quinasa activada por mitógenos ((2006) Nature Reviews Immunology 6, 9-20). La quinasa de RIP2 experimenta una poliubiquitinación ligada a K63 en la lisina-209 que facilita el reclutamiento de TAK1 ((2008) EMBO Journal 27, 373-383). Esta modificación post-traducciona es necesaria para la señalización ya que una mutación de este resto evita la activación de NF- κ B mediada por NOD1/2. La quinasa de RIP2 también experimenta autofosforilación en la serina-176, y posiblemente otros restos ((2006) Cellular Signalling 18, 2223-2229). Estudios usando mutantes completos de quinasa (K47A) e inhibidores de molécula pequeña no selectivos han demostrado que la actividad de la quinasa de RIP2 es importante para regular la estabilidad de la expresión y señalización de la quinasa de RIP2 ((2007) Biochem J 404, 179-190 y (2009) J. Biol. Chem. 284, 19183-19188).

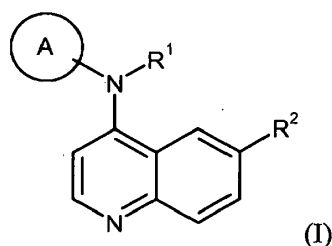
- 30 La desregulación de la señalización dependiente de RIP2 se ha ligado a enfermedades auto-inflamatorias. Mutaciones de ganancia de función en el dominio NACHT en NOD2 causan síndrome de Blau/sarcoidosis de aparición prematura, una enfermedad granulomatosa pediátrica caracterizada por uveítis, dermatitis, y artritis ((2001) Nature Genetic 29, 19-20; (2005) Journal of Rheumatology 32, 373-375; (2005) Current Rheumatology Reports 7, 427-433; (2005) Blood 105, 1195-1197; (2005) European Journal of Human Genetics 13, 742-747; (2006) American Journal of Ophthalmology 142, 1089-1092; (2006) Arthritis & Rheumatism 54, 3337-3344; (2009) Arthritis & Rheumatism 60, 1797-1803; y (2010) Rheumatology 49, 194-196). Mutaciones en el dominio LRR de NOD2 se han ligado fuertemente a susceptibilidad a enfermedad de Crohn ((2002) Am. J. Hum. Genet. 70, 845-857; (2004) European Journal of Human Genetics 12, 206-212; (2008) Mucosal Immunology (2008) 1 (Suppl 1), S5-S9. 1, S5-S9; (2008) Inflammatory Bowel Diseases 14, 295-302; (2008) Experimental Dermatology 17, 1057-1058; (2008) British Medical Bulletin 87, 17-30; (2009) Inflammatory Bowel Diseases 15, 1145 - 1154 y (2009) Microbes and Infection 11,912-918). Mutaciones en NOD1 se han asociado con asma ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 935-941) y enfermedad inflamatoria del intestino de aparición prematura y extra-intestinal ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 1245-1250). Estudios genéticos y funcionales también han sugerido una tarea para la señalización dependiente de RIP2 en una diversidad de otros trastornos granulomatosos, tales como sarcoidosis ((2009) Journal of Clinical Immunology 29, 78-89 y (2006) Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 23, 23-29) y granulomatosis de Wegner ((2009) Diagnostic Pathology 4, 23).

La inhibición de la actividad de RIP2/RICK/CARDIAK por inhibidores de piridinilo se describe en Mol. and Cell. Biochem. 268; 129-140 (2005).

- 50 Un inhibidor de molécula pequeña potente, selectivo, de la actividad de la quinasa de RIP2 bloquearía la señalización pro-inflamatoria dependiente de RIP2 y de ese modo proporcionaría un beneficio terapéutico en enfermedades auto-inflamatorias caracterizadas por actividad de quinasa de RIP2 aumentada y/o desregulada.

Resumen de la invención

La invención se refiere a 4-amino-quinolinas novedosas. Específicamente, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



en la que:

R^1 es H, $-SO_2$ (alquilo C₁-C₄), $-CO$ (alquilo C₁-C₄), (alquilo C₁-C₄) o fenil(alquil C₁-C₄)-;

R^2 es $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^bR^c$ o $-CONR^bR^c$, en la que

R^a es alquilo (C₁-C₆), halo-alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo o heteroarilo, en la que:

dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos cada uno independientemente seleccionado entre ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo (C₁-C₄), $-SO_2$ (alquilo C₁-C₄), $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C₁-C₄), $-CON$ (alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo C₁-C₄), $-SO_2N$ (alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, en la que dicho cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, $-CF_3$, alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), dicho cicloalquilo (C₃-C₇) o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, $-CF_3$, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)carbonil-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, oxo y alcoxi (C₁-C₄), y dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, $-CF_3$, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄)-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)- y alcoxi (C₁-C₄);

R^b es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo o heteroarilo, en la que:

dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos cada uno independientemente seleccionado entre ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo (C₁-C₄), $-SO_2$ (alquilo C₁-C₄), $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C₁-C₄), $-CON$ (alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo C₁-C₄), $-SO_2N$ (alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, en la que dicho cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, $-CF_3$, alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), dicho cicloalquilo (C₃-C₇) o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, $-CF_3$, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)carbonil-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, oxo y alcoxi (C₁-C₄), y dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, $-CF_3$, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄)-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)- y alcoxi (C₁-C₄);

R^c es H, alcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₆);

o R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales en el anillo cada uno independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en la que dicho heterocicloalquilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄)-, hidroxilo, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo (C₁-C₄), $-CO$ alquilo (C₁-C₄), $-CO$ (heterocicloalquilo de 4-7 miembros), $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C₁-C₄), $-CON$ (alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), $-SO_2$ alquilo (C₁-C₄), $-SO_2$ (heterocicloalquilo de 4-7 miembros), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo C₁-C₄) y $-SO_2N$ (alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄);

A es fenilo o aril-alquil (C₁-C₄)-, sustituido por R^3 , R^4 y R^5 , en la que:

R^3 es H, hidroxilo, halógeno, $-CF_3$, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);

R^4 es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, o aminocarbonilo, en la que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-C₄)- está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, $-CF_3$, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y

R⁵ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); o
A es fenilo, sustituido con R⁶, R⁷ y R⁸, en la que:

R⁶ y R⁷ se sitúan en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre N, O y S, cuyo grupo heterocíclico de 5 miembros está sustituido con R⁹; en la que uno de R⁸ o R⁹ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, o aminocarbonilo, donde el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y el otro de R⁸ o R⁹ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); o

A es pirazolilo, sustituido con R¹⁰ y R¹¹, en la que:

R¹⁰ y R¹¹ se sitúan en átomos de carbono adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 6 miembros sustituido con R¹² y R¹³; en la que R¹² es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, o aminocarbonilo, en la que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y R¹³ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En una realización particular, esta invención excluye los siguientes compuestos:

2-fluoro-5-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]-1,4-benzenodiol;
N-(ciclopropilmetil)-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinasulfonamida;
4-metil-3-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]-fenol;
4-cloro-2-fluoro-5-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]-fenol; y
4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-(1-metiletil)-6-quinolinacarboxamida, o una sal de los mismos.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por la quinasa de RIP2 en un paciente (particularmente, un ser humano) que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para inhibir la quinasa de RIP2 que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Los compuestos de la invención (que son los compuestos de Fórmula (I) y sales de los mismos), son inhibidores de la quinasa de RIP2 y pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por la quinasa de RIP2, particularmente uveítis, dermatitis, artritis, enfermedad de Crohn, asma, enfermedad inflamatoria del intestino de aparición prematura y extra-intestinal y trastornos granulomatosos, tales como sarcoidosis en el adulto, síndrome de Blau, sarcoidosis de aparición prematura y granulomatosis de Wegner. Por consiguiente, la invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención.

La invención se refiere también adicionalmente a procedimientos para inhibir la quinasa de RIP2 y al tratamiento de afecciones asociadas con la misma usando un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

Descripción detallada de la invención

Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos de sustituyentes de Fórmula I proporcionados a lo largo de la memoria descriptiva pretenden describir particularmente cada especie de compuesto desvelada en el presente documento, individualmente, así como grupos de una o más especies de compuestos. El alcance de esta invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de los grupos y grupos de sustituyentes. Los compuestos de la invención son únicamente los que se contempla que sean "químicamente estables" como se apreciará por los expertos en la técnica.

La invención se refiere adicionalmente a un compuesto de Fórmula (I), en la que:

R¹ es H, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), (alquilo C₁-C₄) o fenil(alquil C₁-C₄)-;
R² es -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NH₂, -SO₂NR^bR^c o -CONR^bR^c, en la que
R^a o R^b es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo o heteroarilo, en la que:

dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos cada uno independientemente seleccionado entre ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -

5 SO₂(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, en la que dicho cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄), hidroxil-alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), dicho cicloalquilo (C₃-C₇) o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄), hidroxil-alquil (C₁-C₄), oxo y alcoxi (C₁-C₄), y

10 dicho arilo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄), hidroxil-alquil (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄);

R^c es H, alcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₆);

15 o R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en la que dicho heterocicloalquilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄), hidroxil-alquil (C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -COalquilo (C₁-C₄), -CO(heterocicloalquilo de 4-7 miembros), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -SO₂(heterocicloalquilo de 4-7 miembros), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄) y -SO₂N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄);

20

A es fenilo o aril-alquil (C₁-C₄), sustituido por R³, R⁴ y R⁵, en la que:

25 R³ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxil-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);
R⁴ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxil-alquil (C₁-C₄), o aminocarbonilo, en la que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y

30 R⁵ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxil-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); o

A es fenilo sustituido por R⁶, R⁷ y R⁸, en la que:

R⁶ y R⁷ se sitúan en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre N, O y S, cuyo grupo heterocíclico de 5 miembros está sustituido con R⁹;

35 en la que uno de R⁸ o R⁹ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxil-alquil (C₁-C₄), o aminocarbonilo, donde el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y
el otro de R⁸ o R⁹ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxil-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); o

40 A es pirazolilo, sustituido con R¹⁰ y R¹¹, en la que:

R¹⁰ y R¹¹ se sitúan en átomos de carbono adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido por R¹² y R¹³;

45 en la que R¹² es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxil-alquil (C₁-C₄), o aminocarbonilo, en la que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y
R¹³ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxil-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);
o una sal del mismo.

50 En una realización de esta invención, R¹ es H. En otras realizaciones, R¹ es -SO₂(alquilo C₁-C₄) o -CO(alquilo C₁-C₄); específicamente, -SO₂CH₃ o -COCH₃. En otras realizaciones, R¹ es alquilo (C₁-C₂) o fenil(alquil C₁-C₂); específicamente, -CH₃ o bencilo.

En otra realización más, R² es -SR^a, -SOR^a o -SO₂R^a. En otras realizaciones, R² es -CONR^bR^c, -SO₂NH₂ o -SO₂NR^bR^c. En una realización más, R² es -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a o -SO₂NR^bR^c. En realizaciones más específicas, R² es -SOR^a o -SO₂R^a.

55 En una realización más, R^a es alquilo (C₁-C₆), alquienilo (C₂-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo;

en la que dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alcoxi (C₂-C₄)-, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -SO₂alquilo (C₁-C₄), y un cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo de 9-10 miembros, donde dicho cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo de 9-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄)-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)- y alcoxi (C₁-C₄); y

en la que dicho cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)carbonil-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)- y alcoxi (C₁-C₄).

En una realización más, R^a o R^b es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo;

en la que dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alcoxi (C₂-C₄)-, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -SO₂alquilo (C₁-C₄), y un cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo de 9-10 miembros, donde dicho cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo de 9-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄)-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)- y alcoxi (C₁-C₄); y

en la que dicho cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)carbonil-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)- y alcoxi (C₁-C₄).

Cuando R^a es un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo, se entenderá que el grupo heterocicloalquilo o heteroarilo está unido al átomo de azufre o de nitrógeno del resto -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c o -CONR^bR^c mediante un átomo de carbono del anillo.

En una realización adicional más, R^a es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo, en la que:

dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi (C₁-C₁), alcoxi (C₁-C₂)-alcoxi (C₂-C₃)-, amino, (alquil C₁-C₃)amino-, (alquil C₁-C₃)(alquil C₁-C₂)amino-, (fenil)(alquil C₁-C₂)amino-, -CO₂alquilo (C₁-C₂), -CONH₂, -SO₂alquilo (C₁-C₂), y un cicloalquilo C₃-C₆ (opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄) o hidroxi-alquilo (C₁-C₄)), heterocicloalquilo de 4-6 miembros (opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄)), heteroarilo de 5-6 miembros (opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄)), fenilo, o heteroarilo de 9-10 miembros, dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)carbonil- o bencilo, dicho heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄) o hidroxi-alquilo (C₁-C₄), y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con amino.

En una realización de esta invención, R^a es -CH₃, -CF₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CO₂H, -C(CH₃)₂CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂, -C(CH₃)₂CO₂CH₃, [1-(2-hidroxietil)ciclopropil]metil-, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, -CH₂-tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, 2-metil-tetrahidrofurano-3-ilo, -CH₂-tetrahidrofurano-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, fenilo, bencilo, -CH₂CH₂CH₂-fenilo, 4-amino-fenil-, piridin-4-ilo, -CH₂-(6-metil-piridin-2-ilo), piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-((CH₃)₃C-O-CO-piperidin-4-ilo-, -CH₂-piperidin-4-ilo, -CH₂CH₂-morfolin-4-ilo, -CH₂CH₂CH₂-morfolin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, -CH₂CH₂-indol-3-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, (3R)-1-bencil-pirrolidin-3-ilo-, -CH₂CH₂-pirrolidin-1-ilo, -CH₂-bencimidazol-2-ilo, -CH₂CH₂CH₂-imidazol-1-ilo, -CH₂CH₂-imidazol-4-ilo, -CH₂CH₂-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo), (2S)-1-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-ilo)prop-2-ilo, 3-[metil(fenil)amino]prop-1-ilo tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo o 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo.

En otra realización de esta invención, R^b es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CO₂H, -C(CH₃)₂CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂, -C(CH₃)₂CO₂CH₃, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, -CH₂-tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, 2-metil-tetrahidrofurano-3-ilo, -CH₂-tetrahidrofurano-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, fenilo, bencilo, -CH₂CH₂CH₂-fenilo, 4-amino-fenil-, piridin-4-ilo, -CH₂-(6-metil-piridin-2-ilo), piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-((CH₃)₃C-O-CO-piperidin-4-ilo-, -CH₂-piperidin-4-ilo, -CH₂CH₂-morfolin-4-ilo, -CH₂CH₂CH₂-morfolin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, -CH₂CH₂-indol-3-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, (3R)-1-bencil-pirrolidin-3-ilo-, -CH₂CH₂-pirrolidin-1-ilo, -

CH₂-bencimidazol-2-ilo, -CH₂CH₂CH₂-imidazol-1-ilo, -CH₂CH₂-imidazol-4-ilo, -CH₂CH₂-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo), (2S)-1-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-4-il)prop-2-ilo, 3-[metil(fenil)amino]prop-1-il tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilo o 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilo.

En otra realización, R^a o R^b es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH -
 5 CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂, -C(CH₃)₂CO₂CH₃, [1-(2-hidroxietil)ciclopropil]metil-, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, -CH₂-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, fenilo, bencilo, -CH₂CH₂CH₂-fenilo, 4-amino-fenil-, piridin-4-ilo, -CH₂-(6-metil-piridin-2-ilo), piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-il-, -CH₂-piperidin-4-ilo, -
 10 CH₂CH₂CH₂-morfolin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, -CH₂CH₂-indol-3-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, (3*R*)-1-bencil-pirrolidin-3-il-, -CH₂CH₂-pirrolidin-1-ilo, -CH₂-bencimidazol-2-ilo, -CH₂CH₂CH₂-imidazol-1-ilo, -CH₂CH₂-imidazol-4-ilo, (2S)-1-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-4-il)prop-2-ilo, 3-[metil(fenil)amino]prop-1-ilo o -CH₂CH₂CH₂-morfolin-4-ilo.

En realizaciones más específicas, R^a es -CH₃, -CF₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH(CH₃)₂, -
 15 CH(CH₃)CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CO₂H, -C(CH₃)₂CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₂CO₂CH₃, [1-(2-hidroxietil)ciclopropil]metil-, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo, tetrahydrofurano-3-ilo, 2-metil-tetrahydrofurano-2-ilo, -CH₂-tetrahydrofurano-2-ilo, 1*H*-imidazol-4-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, fenilo, 4-amino-fenil-, piridin-4-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-il-, 1-((CH₃)₃C-O-CO-piperidin-4-il-, -CH₂CH₂-morfolin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, -CH₂CH₂-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo), tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilo o 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilo.
 20

En otra realización más específica, R^b es -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -
 CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂, ciclohexilo, oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, -CH₂-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, bencilo, -CH₂CH₂CH₂-fenilo, -CH₂-(6-metil-piridin-2-ilo), piperidin-4-ilo, -CH₂-piperidin-4-ilo, -CH₂CH₂CH₂-morfolin-4-ilo, -CH₂CH₂-indol-3-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, (3*R*)-1-bencil-pirrolidin-3-il-, -CH₂CH₂-pirrolidin-1-ilo, -CH₂-bencimidazol-2-ilo, -CH₂CH₂CH₂-imidazol-1-ilo, -CH₂CH₂-imidazol-4-ilo, (2S)-1-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-4-il)prop-2-ilo, o 3-[metil(fenil)amino]prop-1-ilo.
 25

En otra realización específica, R^c es H. En una realización más, R^c es alcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄). Específicamente, R^c es -OCH₃ o -CH₃, más específicamente R^c es -CH₃.

En una realización más, o R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5-7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo heterocicloalquilo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre alquilo (C₁-C₄), (C₁-C₄)haloalquilo, hidroxilo, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, fenil-alquil (C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -COalquilo (C₁-C₄), -CO(heterocicloalquilo de 4-7 miembros), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -SO₂(heterocicloalquilo de 4-7 miembros), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄) y -SO₂N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄).
 30
 35

En otra realización, R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados cada uno de ellos independientemente entre N, O y S, y opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos cada uno independientemente seleccionado entre hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, fenil-alquil (C₁-C₄)- y -COalquilo (C₁-C₄).
 40

En una realización más, R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-6 miembros heterocicloalquilo, que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados cada uno de ellos independientemente entre N, O y S, y opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos cada uno independientemente seleccionado entre hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquil (C₁-C₄)- y -CO₂alquilo (C₁-C₄);
 45

En una realización adicional más, R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 5-6 miembros heterocicloalquilo, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S, y opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos cada uno independientemente seleccionado entre hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquil (C₁-C₄)- y -CO₂alquilo (C₁-C₄);

En otra realización, R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heteroarilo de 5-6 miembros, que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados cada uno de ellos independientemente entre N, O y S, y opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos cada uno independientemente seleccionado entre hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, fenil-alquil (C₁-C₄)- y -CO₂alquilo (C₁-C₄).
 50

Específicamente, R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, (2S)-2-[(metiloxi)carbonil]-1-pirrolidin-1-ilo, (3S,6R)-6-metil-3-[(metiloxi)carbonil]-piperidin-1-ilo, 2-metil-morfolin-4-ilo, 2,2-dimetil-morfolin-4-ilo, 3-metil-morfolin-4-ilo, (3R)-3-metil-morfolin-4-ilo, (3S)-3-metil-morfolin-4-ilo, 2-hidroximetil-morfolin-4-ilo, (2S,5R)-2-hidroximetil-5-metil-morfolin-4-ilo, (2S,5R)-2-hidroximetil-5-etil-morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo
 55

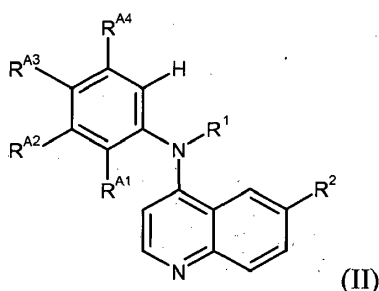
o 1,1-dióxido-tiomorfolin-4-ilo.

En otra realización, A es fenilo o fenil-alquil (C₁-C₄)-, en la que cualquier fenilo (incluyendo el resto fenilo de fenil-alquil (C₁-C₄)-) está sustituido con R³, R⁴ y R⁵, en la que:

- 5 R³ es H, hidroxilo, halógeno, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);
 R⁴ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxi-alquil (C₁-C₄)- o aminocarbonilo, en la que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-C₄)- está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y
 R⁵ es H, hidroxilo, halógeno, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄).
- 10 Específicamente, A es fenilo, sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), o A es fenilo, sustituido con fenoxi o benciloxi, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o benciloxi- está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄).
- 15 En otras realizaciones específicas, A es fenilo, 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 2-hidroxi-5-fluoro-fenilo, 2-hidroxi-4-fluoro-fenilo, 3-hidroxi-4-fluoro-fenilo, 3-hidroxi-4-cloro-fenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 2-fluoro-4-hidroxi-fenilo, 2-fluoro-5-hidroxi-fenilo, 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo, 2-metil-6-hidroxi-fenilo, 3-metil-5-hidroxi-fenilo, 2-cloro-5-hidroxi-fenilo, 2-cloro-4-hidroxi-fenilo, 3-cloro-4-hidroxi-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4,5-tricloro-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2-metil-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-3-hidroxi-4-metil-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-metil-3-hidroxi-fenilo, 2-metil-5-hidroxi-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 2,4-dimetil-5-hidroxi-fenilo, 2,4-dimetil-5-metoxi-fenilo, 3-hidroxi-4-metil-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 3-metoxi-4-fluoro-fenilo, 3-metoxi-4-cloro-fenilo, 3-metoxi-4-bromo-fenilo, 3-hidroximetil-fenilo, 2-metil-5-hidroximetil-fenilo, 4-fenoxi-fenilo o 4-[(2-clorofenil)metoxi]fenilo.
- 20

En otra realización, la invención se refiere a método para inhibir cinasa de RIP2 que comprende poner en contacto la cinasa con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II):

25



en la que:

- 30 R¹ es H, -SO₂(alquilo C₁-C₄) o -CO(alquilo C₁-C₄); particularmente, R¹ es H;
 R² es -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a o -SO₂NR^bR^c, en la que R^b y R^c son como se definen en el presente documento;
 R^{A1} es H, halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);
 R^{A2} es H, halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); particularmente, R^{A2} es H;
 R^{A3} es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, o aminocarbonilo, en la que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-C₄)- está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y
 35 R^{A4} es hidroxilo o hidroxi-alquilo (C₁-C₄);
 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En una realización adicional, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por la quinasa de RIP2 en un ser humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho ser humano.

40

En una realización adicional más, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (II), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, con la condición de que el compuesto no sea:

- 45 2-fluoro-5[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]-1,4-benzenodiol;
 N-(ciclopropilmetil)-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinasulfonamida;
 4-metil-3-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]-fenol;
 4-cloro-2-fluoro-5-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]-fenol; o
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-(1-metiletil)-6-quinolinacarboxamida

En otra realización más, A es fenilo, sustituido con R⁶, R⁷ y R⁸, en el que R⁶ y R⁷ se sitúan en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre N, O y S, cuyo grupo heterocíclico de 5 miembros está sustituido con R⁹;

- 5 en el que uno de R⁸ o R⁹ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), -CF₃, alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxil-alquil (C₁-C₄), o aminocarbonilo, donde el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y el otro de R⁸ o R⁹ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxil-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄).

- 10 Específicamente, A es fenilo, sustituido en átomos adyacentes de carbono por R^{A6} y R^{A7}, en el que R^{A6} y R^{A7}, tomados junto con el fenilo al que están unidos forman un heteroarilo bicíclico de 9 miembros, en el que dicho heteroarilo es indolilo, indazolilo, 1*H*-1,2,3-benzotriazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoxatol-2-on-ilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo o benzoisotiazolilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, -CF₃, ciano, hidroxil-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o aminocarbonilo opcionalmente sustituidos.

En una realización adicional más, A es pirazolilo, sustituido con R¹⁰ y R¹¹ en el que:

R¹⁰ y R¹¹ se sitúan en átomos de carbono adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido por R¹² y R¹³;

- 20 en el que R¹² es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), -CF₃, alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxil-alquil (C₁-C₄), o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y R¹³ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxil-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄).

- 25 En una realización, A es indazolilo, pirazolopiridinilo o tiazolopiridinilo opcionalmente sustituidos, opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄) (específicamente, -CF₃), alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxil-alquil (C₁-C₄), o aminocarbonilo, y está adicionalmente opcionalmente sustituido con un segundo sustituyente seleccionado entre hidroxilo, halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄).

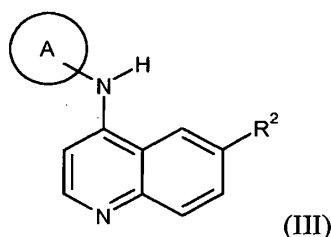
- 30 En otra realización, A es un indazolilo, opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o aminocarbonilo opcionalmente sustituidos o A es un 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinilo o [1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄) (específicamente, -CF₃) y alcoxi (C₁-C₄).

- 35 En una realización más, A es un indazolilo, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinilo o [1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄).

- 40 Más específicamente, A es un indol-6-ilo, indazol-3-ilo, indazol-6-ilo, 1*H*-1,2,3-benzotriazol-4-ilo, 1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzoxatol-2-on-5-ilo, benzofuran-4-ilo, benzotiazol-4-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzoxazol-5-ilo o 1,2-benzoisoxazol-6-ilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con hidroxilo, bromo, cloro, flúor, -CF₃, ciano, hidroximetil-, metilo, metoxi o aminocarbonilo o A es un 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo o [1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-6-ilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre flúor y metilo.

- 45 En otras realizaciones, A es indol-6-ilo, indazol-3-ilo, indazol-6-ilo, 5-metoxi-indazol-3-ilo, 5-fluoro-indazol-3-ilo, 4-cloro-indazol-3-ilo, 5-cloro-indazol-3-ilo, 6-cloro-indazol-3-ilo, 7-trifluorometil-indazol-3-ilo, 7-cloro-indazol-3-ilo, 1-metil-indazol-3-ilo, 5-ciano-indazol-6-ilo, 7-metil-indazol-6-ilo, 5-aminocarbonil-indazol-6-ilo, 3-fluoro-indazol-6-ilo, 3-metil-indazol-6-ilo, 1*H*-1,2,3-benzotriazol-4-ilo, 1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-ilo, 5-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-ilo, 5-fluoro-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 5-cloro-1,3-benzodioxol-4-ilo, 2-oxo-1,3-benzoxatol-5-ilo, benzofuran-4-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 6-metil-benzotiazol-5-ilo, 6-fluorobenzotiazol-5-ilo, 4-metil-benzotiazol-5-ilo, 4-fluoro-benzotiazol-5-ilo, 4-cloro-benzotiazol-5-ilo, 4-bromo-benzotiazol-5-ilo, benzoxazol-5-ilo, 1,2-benzoisoxazol-6-ilo, 2,1-bencisotiazol-6-ilo, 5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, 5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, 5-fluoro-6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo o [1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-6-ilo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (III):



en la que A es un grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros, opcionalmente por un sustituyente seleccionado entre halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) (específicamente, -CF₃), alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxi-alquil (C₁-C₄)- o aminocarbonilo, y opcionalmente sustituido adicionalmente con un segundo sustituyente seleccionado entre, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄);

dicho grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros es un indazolilo opcionalmente sustituido unido al resto amino (NH) a través de cualquier átomo en el anillo de carbono sustituible del grupo indazolilo, o

dicho grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros es un indolilo, 1H-1,2,3-benzotriazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo o [1,3]tiazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, unido al resto amino (NH) a través de cualquier átomo en el anillo de carbono sustituible del resto anular de 6 miembros de dicho grupo indolilo, 1H-1,2,3-benzotriazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, o [1,3]tiazolo[5,4-b]piridinilo;

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En una realización más, A es un indol-6-ilo, indazol-3-ilo, indazol-6-ilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-4-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, benzofuran-4-ilo, benzotiazol-4-ilo, benzotiazol-5-ilo, [1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-6-ilo, benzotiazol-6-ilo o benzoxazol-5-ilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre hidroxilo, cloro, bromo, flúor, -CF₃, ciano, hidroximetil-, metilo, metoxi y aminocarbonilo y opcionalmente sustituido adicionalmente con un segundo grupo seleccionado entre cloro, flúor y metilo.

En otra realización, A es un indol-6-ilo, indazol-3-ilo, indazol-6-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-4-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, benzofuran-4-ilo, benzotiazol-4-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo o benzoxazol-5-ilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con hidroxilo, cloro, flúor, -CF₃, ciano, hidroximetil-, metilo, metoxi o aminocarbonilo.

Por consiguiente, un compuesto de esta invención incluye un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para inhibir la quinasa de RIP2 que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (III), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En una realización adicional, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad o afección mediada por la quinasa de RIP2 en un ser humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho ser humano.

La invención se refiere adicionalmente a un compuesto de Fórmula (I), en la que:

R¹ es H, -SO₂CH₃ o -COCH₃;

R² es -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NH₂, -SO₂NR^bR^c o -CONR^bR^c, en la que:

R^a es alquilo (C₁-C₆), halo-alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo o heteroarilo, en la que:

dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alcoxi (C₂-C₄)-, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -SO₂alquilo (C₁-C₄), y un cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo de 9-10 miembros, donde dicho cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo de 9-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄)-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)- y alcoxi (C₁-C₄);

en la que dicho cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)carbonil-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, oxo y alcoxi (C₁-C₄);

R^c es H o alquilo (C₁-C₄);

o R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 5-6 miembros

heterocicloalquilo, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S, y opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos cada uno independientemente seleccionado entre hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquil (C₁-C₄)- y -CO₂alquilo (C₁-C₄);

5 A es fenilo, sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), o

A es fenilo, sustituido por fenoxi, o

10 A es fenilo, sustituido en átomos de carbono adyacentes por R^{A6} y R^{A7}, en la que R^{A6} y R^{A7}, tomados junto con el fenilo al que están unidos forman un heteroarilo bicíclico de 9 miembros, en la que dicho heteroarilo es un indolilo, indazolilo, 1*H*-1,2,3-benzotriazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo o [1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-6-ilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre hidroxilo, halógeno, -CF₃, ciano, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y aminocarbonilo; o

A es indazolilo, opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), o aminocarbonilo; o

15 A es 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinilo o [1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que:

20 R¹ es H;
R² es -CONR^bR^c, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NH₂ o -SO₂NR^bR^c,
R^a es -CH₃, -CF₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CO₂H, -C(CH₃)₂CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₂CO₂CH₃, [1-(2-hidroxietil)ciclopropil]metil-, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, 2-metil-tetrahidrofurano-3-ilo, -CH₂-tetrahidrofurano-2-ilo, 1*H*-imidazol-4-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, fenilo, 4-amino-fenil-, piridin-4-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-((CH₃)₃C-O-CO-piperidin-4-ilo, -CH₂CH₂-morfolin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, -CH₂CH₂-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo), tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilo o 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilo;

30 R^b es -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂, ciclohexilo, oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, -CH₂-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, bencilo, -CH₂CH₂CH₂-fenilo, -CH₂-(6-metil-piridin-2-ilo), piperidin-4-ilo, -CH₂-piperidin-4-ilo, -CH₂CH₂CH₂-morfolin-4-ilo, -CH₂CH₂-indol-3-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, (3*R*)-1-bencil-pirrolidin-3-ilo, -CH₂CH₂-pirrolidin-1-ilo, -CH₂-bencimidazol-2-ilo, -CH₂CH₂CH₂-imidazol-1-ilo, -CH₂CH₂-imidazol-4-ilo, (2*S*)-1-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-4-ilo)prop-2-ilo o 3-[metil(fenil)amino]prop-1-ilo;

35 R^c es H o -CH₃;
o R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman morfolin-4-ilo, 2-metil-morfolin-4-ilo, 2,2-dimetil-morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, (2*S*)-2-[(metiloxi)carbonil]-1-pirrolidin-1-ilo, (3*S*,6*R*)-6-metil-3-[(metiloxi)carbonil]-piperidin-1-ilo, 3-metil-morfolin-4-ilo, (3*R*)-3-metil-morfolin-4-ilo, (3*S*)-3-metil-morfolin-4-ilo, 2-hidroximetil-morfolin-4-ilo, (2*S*,5*R*)-2-hidroximetil-5-metil-morfolin-4-ilo, (2*S*,5*R*)-2-hidroximetil-5-etil-morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo o un grupo 1,1 dióxido-tiomorfolin-4-ilo;

45 A es fenilo, 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 2-hidroxi-5-fluoro-fenilo, 2-hidroxi-4-fluoro-fenilo, 3-hidroxi-4-fluoro-fenilo, 3-hidroxi-4-cloro-fenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 2-fluoro-4-hidroxi-fenilo, 2-fluoro-5-hidroxi-fenilo, 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo, 2-metil-6-hidroxi-fenilo, 3-metil-5-hidroxi-fenilo, 2-cloro-5-hidroxi-fenilo, 2-cloro-4-hidroxi-fenilo, 3-cloro-4-hidroxi-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4,5-tricloro-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2-metil-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-3-hidroxi-4-metil-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-metil-3-hidroxi-fenilo, 2-metil-5-hidroxi-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 2,4-dimetil-5-hidroxi-fenilo, 2,4-dimetil-5-metoxi-fenilo, 3-hidroxi-4-metil-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 3-metoxi-4-fluoro-fenilo, 3-metoxi-4-cloro-fenilo, 3-metoxi-4-bromo-fenilo, 3-hidroximetil-fenilo, 2-metil-5-hidroximetil-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 4-[(2-clorofenil)metoxi]fenilo, indol-6-ilo, indazol-3-ilo, indazol-6-ilo, 1-metil-indazol-3-ilo, 5-metoxi-indazol-3-ilo, 5-metil-indazol-3-ilo, 5-fluoro-indazol-3-ilo, 4-cloro-imidazol-3-ilo, 5-cloro-indazol-3-ilo, 6-cloro-indazol-3-ilo, 7-cloro-indazol-3-ilo, 7-trifluorometil-indazol-3-ilo, 5-ciano-indazol-6-ilo, 7-metil-indazol-6-ilo, 5-aminocarbonil-indazol-6-ilo, 3-fluoro-indazol-6-ilo, 3-metil-indazol-6-ilo, 1*H*-1,2,3-benzotriazol-4-ilo, 1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-ilo, 5-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-ilo, 5-fluoro-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 5-cloro-1,3-benzodioxol-4-ilo, benzofuran-4-ilo, benzotiazol-5-ilo, 4-metil-benzotiazol-5-ilo, 4-bromo-benzotiazol-5-ilo, 4-cloro-benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzoxazol-5-ilo, 5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, 5-fluoro-6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo o [1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-6-ilo;

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

60 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" representa un resto hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento. Los alquilos ejemplares incluyen, pero sin limitación metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo y pentilo. El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a un grupo o resto alquilo que contiene de 1 a 4

átomos de carbono.

Cuando el término "alquilo" se usa junto con otros grupos de sustituyentes, tal como "haloalquilo" o "hidroxialquilo" o "arilalquilo", el término "alquilo" pretende incluir un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada divalente. Por ejemplo, "arilalquilo" pretende indicar el radical -alquilarilo, en el que el resto alquilo del mismo es un radical carbono de cadena lineal o ramificada divalente y el resto arilo del mismo es como se define en el presente documento, y se representa por la disposición de unión presente en un grupo bencilo (-CH₂-fenilo); "halo-alquilo (C₁-C₄)" pretende indicar un radical que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, que es un radical carbono de cadena lineal o ramificada, y se representa por un grupo trifluorometilo (-CF₃).

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarburo no aromático, saturado, cíclico. El término "cicloalquilo (C₃-C₈)" se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo. Los grupos "cicloalquilo (C₃-C₈)" ejemplares útiles en la presente invención incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

"Alcoxi" se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo unido a través de un átomo de unión a oxígeno. El término "alcoxi (C₁-C₄)" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos a través de un átomo de unión de oxígeno. Los grupos "alcoxi (C₁-C₄)" ejemplares útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi y *t*-butoxi.

"Arilo" representa un grupo o resto que comprende un radical hidrocarburo aromático, monovalente monocíclico o bicíclico que contiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo, que puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento, y al que pueden condensarse uno o más anillos cicloalquilo, que pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes definidos en el presente documento.

Generalmente, en los compuestos de esta invención, arilo es fenilo.

Los grupos heterocíclicos pueden ser grupos heteroarilo o heterocicloalquilo.

"Heterocicloalquilo" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico o bicíclico no aromático monovalente, que está saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, a menos que se indique otra cosa, que incluye 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, azetidino, oxetano, pirrolidilo (o pirrolidinilo), piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidro-2H-1,4-tiazinilo, tetrahydrofurilo (o tetrahydrofuranoilo), dihydrofurilo, oxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatilanilo, 1,3-oxatiano, 1,3-ditianilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo, azabicyclo[4.3.0]nonilo, oxabicyclo[2.2.1]heptilo y 1,5,9-triazacyclododecilo.

En algunos de los compuestos de esta invención, los grupos heterocicloalquilo incluyen grupos heterocicloalquilo de 4 miembros que contienen un heteroátomo, tal como oxetano, tetano y azetidino.

En otros compuestos de esta invención, los grupos heterocicloalquilo incluyen grupos heterocicloalquilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre y que contiene opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno adicionales, o que contiene opcionalmente un átomo adicional de oxígeno o azufre, tal como pirrolidilo (o pirrolidinilo), tetrahydrofurilo (o tetrahydrofuranoilo), tetrahydrotienilo, dihydrofurilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 1,3-dioxolanilo y 1,3-oxatilan-2-onilo.

En otros compuestos de esta invención, los grupos heterocicloalquilo son grupo heterocicloalquilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre y que contiene opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno adicionales, tales como piperidilo (o piperidinilo), piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahydro-2H-1,4-tiazinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatilanilo y 1,3-ditianilo.

"Heteroarilo" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico o bicíclico aromático monovalente, que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento. Este término también incluye compuestos arilo bicíclico o heterocíclicos que contienen un resto anular arilo condensado a un resto anular heterocicloalquilo, que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo (o furanilo), isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridilo (o piridinilo), pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, triazolilo, tetrazolilo, benzo[b]tienilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, cromenilo, cromanilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftidinilo, quinzolinilo,

benzotiazolilo, bencimidazolilo, tetrahydroquinolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, isotiazolilo.

En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo presentes en los compuestos de esta invención son grupos heteroarilo monocíclico de 5 miembros y/o 6 miembros. Los grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo en el anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y contienen opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno adicionales en el anillo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de nitrógeno en el anillo. Los grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionados incluyen tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo (furanilo), isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo y tetrazolilo o piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

En otras realizaciones, los grupos heteroarilo presentes en los compuestos de esta invención son grupo heteroarilo monocíclico de 9 miembros o 10 miembros. Los grupos heteroarilo de 9-10 miembros seleccionados contienen un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo, y contienen opcionalmente 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno adicionales en el anillo.

En algunos de los compuestos de esta invención, los grupos heteroarilo incluyen grupos heteroarilo de 9 miembros que incluyen benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, indolizínilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, benztiadiazolilo, benzotriazolilo, 1,3-benzoxatiol-2-on-ilo (2-oxo-1,3-benzoxatiolilo), purinilo y imidazopiridinilo.

En algunos de los compuestos de esta invención, los grupos heteroarilo incluyen grupos heteroarilo de 10 miembros que incluyen cromenilo, cromanilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, tetrahydroquinolinilo, cinnolinilo y pteridinilo.

Debe apreciarse que los términos heterociclo, heterocíclico, heteroarilo, heterocicloalquilo, pretenden incluir grupos heterocíclicos estables en los que un heteroátomo de nitrógeno está opcionalmente oxidado (por ejemplo, grupos heterocíclicos que contienen un N-óxido, tal como piridin-N-óxido) o donde un heteroátomo de azufre en el anillo está opcionalmente oxidado (por ejemplo, grupos heterocíclicos que contienen sulfonas o restos sulfóxido, tales como 1-óxido de tetrahidrotienilo (o sulfóxido de tetrametileno) o 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo (una sulfona de tetrametileno)).

"Oxo" representa un resto oxígeno de doble enlace; por ejemplo, si se une directamente a un átomo de carbono forma un resto carbonilo (C=O). Las expresiones "halógeno" y "halo" representan sustituyentes cloro, flúor, bromo o yodo. "Hidroxi" o "hidroxilo" pretende indicar el radical -OH.

Como se usa en el presente documento, el término "compuesto o compuestos" se refiere a un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), como se ha definido anteriormente, en cualquier forma, es decir, cualquier forma de salina o no salina (por ejemplo, en forma de una forma de ácido libre o básica, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) y cualquier forma física de los mismos (por ejemplo, incluyendo formas no sólidas (por ejemplo, formas líquidas o semi-sólidas), y formas sólidas (por ejemplo, formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, solvatos, incluyendo hidratos (por ejemplo, mono, di y hemi-hidratos)), y mezclas de diversas formas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos o anillo sin sustituir (por ejemplo, anillos cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo) y grupo o anillos sustituidos con uno o más sustituyentes específicos.

Los compuestos específicos de esta invención son:

N-1,3-Benzotiazol-5-il-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina,
N-(2-metilfenil)-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina,
4-cloro-2-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]fenol,
4-fluoro-2-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]fenol,
N-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina,
3-fluoro-4-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]fenol,
2-cloro-4-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]fenol,
3-metil-2-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]fenol,
4-cloro-3-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]fenol,
3-cloro-4-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]fenol,
4-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]fenol,
2-fluoro-4-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]fenol,
N-1H-indol-6-il-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina,
5-fluoro-2-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]fenol
2-cloro-6-metil-3-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]fenol,
6-(metilsulfonyl)-N-fenil-4-quinolinamina,
N-(2-fluorofenil)-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina,
N-(2,5-difluorofenil)-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina,
N-(2,6-difluorofenil)-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina,

N-(2,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(2,4-dimetilfenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(3,5-difluorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(5-fluoro-2-metilfenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 5 N-(3-clorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(4-fluorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(4-clorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 (4-metil-3-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenil)metanol,
 N-[4-metil-3-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 10 (3-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenil)metanol,
 N-1,3-benzodioxol-4-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(4-[[2-clorofenil]metil]oxi)fenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 2-fluoro-5-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 4-fluoro-3-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 15 2,4-dimetil-5-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 3-metil-5-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 N-1H-1,2,3-benzotriazol-4-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 5-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]-1,3-benzoxatol-2-ona,
 N-(4-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 20 N-(5-fluoro-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(5-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-1,2,3-benzotiadiazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-1,2-bencisoxazol-6-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-[2,4-dimetil-5-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 25 6-(metilsulfonil)-N-[4-(feniloxi)fenil]-4-quinolinamina,
 N-[3-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 2-metil-3-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 2-metil-5[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 N-[2-cloro-5-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 30 N-[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 3-metil-4-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 6-(metilsulfonil)-N-fenil-4-quinolinamina,
 N-1-benzofuran-4-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-[4-bromo-3-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 35 2-cloro-5-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 N-1,3-benzotiazol-6-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-2H-indazol-3-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 N-1H-indazol-6-il-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 40 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(etilsulfonil)-4-quinolinamina,
 6-(etilsulfonil)-N-1H-indazol-6-il-4-quinolinamina,
 6-({6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinil}amino)-1H-indazol-5-carboxamida,
 6-[(1-metiletil)sulfonil]-N-(7-metil-1H-indazol-6-il)-4-quinolinamina,
 N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 45 6-({6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinil}amino)-1H-indazol-5-carbonitrilo,
 N-1H-indazol-3-il-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 6-[(1-metiletil)sulfonil]-N-[5-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-4-quinolinamina,
 N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 50 N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(3-fluoro-1H-indazol-6-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(4-cloro-1H-indazol-3-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-[5-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 55 N-(5-cloro-1H-indazol-3-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-1H-indazol-6-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-N-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-4-quinolinamina,
 N-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 60 N-(4-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(4-bromo-1,3-benzotiazol-5-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(4-cloro-1,3-benzotiazol-5-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-N-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-4-quinolinamina,
 N-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-N-(5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-4-quinolinamina,
 65 6-[(1-metiletil)sulfonil]-N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-4-quinolinamina,
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-N-1H-indazol-6-il-4-quinolinamina,

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-N-(3-fluoro-1H-indazol-6-il)-4-quinolinamina,
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-quinolinamina,
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-N-1H-indazol-3-il-4-quinolinamina,
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-quinolinamina,
 5 N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 N-(3-fluoro-1H-indazol-6-il)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 6-[(1-metiletil)sulfonil]-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-quinolinamina,
 6-[(1-metiletil)sulfonil]-N-[7-(trifluorometil)-1H-indazol-3-il]-4-quinolinamina,
 N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-[(trifluorometil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 10 N-(6-(((tetrahydrofurano-2-il)metil)sulfonil)quinolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-[(trifluorometil)sulfonil]quinolina,
 N-(6-(terc-butilsulfonil)quinolin-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-6-amina,
 6-[(1-metil)etil)sulfonil]-N-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-6-il-4-quinolinamina,
 N-2,1,3-Benzoxadiazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 15 3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-3-metil-1-butanol,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(fenilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(ciclopropil sulfonil)-4-quinolinamina,
 6-(metilsulfonil)-N-(2-feniletil)-4-quinolinamina,
 6-[(4-aminofenil)sulfonil]-N-1,3-benzotiazol-5-il-4-quinolinamina,
 20 *N*³-metilideno-4-(metiltio)-*N*¹-[6-(propilsulfonil)-4-quinolinil]-1,3-benzenodiamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(ciclohexilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(4-piridinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-3-metil-1-butanol,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(etilsulfonil)-4-quinolinamina,
 25 3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-1-propanol,
 4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-1-butanol,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]etanol,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-quinolinamina,
 30 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metilpropil)tio]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(etiltio)-4-quinolinamina,
 6-[(2-aminoetil)tio]-N-1,3-benzotiazol-5-il-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(ciclopentiltio)-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(ciclopentil sulfonil)-4-quinolinamina,
 35 3-[[4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-quinolinil]tio]-3-metil-1-butanol,
 3-[[4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-3-metil-1-butanol,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metil-4-piperidinil)tio]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(2-pirimidiniltio)-4-quinolinamina,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-1-propanol,
 40 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-1-propanol,
 2-[1-(([[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio)metil]ciclopropil)etanol,
 2-[1-(([[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]metil]ciclopropil)etanol,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-metil-1-propanol,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-2-metil-1-propanol,
 45 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-metil-1-propanol
 2-[[4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-metil-1-propanol,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-2-metilpropanoato de metilo,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-metilpropanoato de metilo,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[1,1-dimetil-3-(metiloxi)propil]tio]-4-quinolinamina,
 50 N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilsulfonil)-4-quinolinamina,
 2-[[4-[(5-fluoro-1H-indazol-3-il)amino]-6-quinolinil]sulfonil]etanol,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-(1H-imidazol-4-ilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-(1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)-4-quinolinamina,
 55 N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-(tetrahydro-3-furanilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(2-metiltetrahydro-3-furanil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(metiloxi)etil]sulfonil]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(metiltio)-4-quinolinamina,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]etanol,
 60 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(dietilamino)etil]tio]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(dietilamino)etil]sulfonil]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahydro-3-furaniltio)-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahydro-3-furanilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iltio)-4-quinolinamina,
 65 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(2-propen-1-ilsulfonil)-4-quinolinamina,

- N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(4-morfolinil)etil]tio]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)etil]tio]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)etil]sulfonil]-4-quinolinamina,
 N-(6-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)quinolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,
 5 4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo,
 4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(2,2,2-trifluoroetil)tio]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iltio)-4-quinolinamina,
 10 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil] etanol,
 N-(6-(((3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)sulfonil)quinolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,
 N-(6-(((3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)sulfonil)quinolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio] etanol,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metiletil)tio]-4-quinolinamina,
 15 ácido 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-2-metilpropanoico,
 ácido 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-metilpropanoico,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)sulfonil]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(4-piperidinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil] etanol,
 20 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-((R)metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-((S)metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 4-[(5-Hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-(fenilmetil)-6-quinolinacarboxamida,
 N-ciclohexil-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinacarboxamida,
 25 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[3-(4-morfolinil)propil]-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-(3-fenilpropil)-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[(3R)-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[3-(metil(fenil)amino)propil]-6-quinolinacarboxamida,
 30 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-6-quinolinacarboxamida,
 N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)etil]-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinacarboxamida,
 N-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-6-quinolinacarboxamida,
 35 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[2-(metilsulfonil)etil]-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[(6-metil-2-piridinil)metil]-6-quinolinacarboxamida,
 N-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinacarboxamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(fenilmetil)-6-quinolinacarboxamida,
 40 N-1,3-Benzotiazol-5-il-6-(4-morfolinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 4-(1,3-Benzotiazol-5-ilamino)-N-(3-metil-3-oxetanil)-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(1-metiletil)-6-quinolina sulfonamida,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(1-piperidinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N,N-dimetil-6-quinolinasulfonamida,
 45 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-metil-N-(metiloxi)-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-6-quinolinasulfonamida,
 N-(2-hidroxietil)-4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-metil-6-quinolinasulfonamida,
 4-[[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]amino]-N-(2-hidroxietil)-N-metil-6-quinolinasulfonamida,
 4-[[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]amino]-6-quinolinasulfonamida,
 50 4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-4-piperidinil-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(4-piperidinilmetil)-6-quinolinasulfonamida,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(4-morfolinilsulfonil)-4-quinolinaimina,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-[(6-metil-2-piridinil)metil]-6-quinolinasulfonamida,
 55 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-[2-(metiloxi)etil]-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-[3-(4-morfolinil)propil]-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-quinolinasulfonamida,
 60 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-ciclohexil-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-[2-(metilsulfonil)etil]-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(fenilmetil)-6-quinolinasulfonamida,
 N-2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]glicinamida,
 N-3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-beta-alaninamida,
 65 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(2-hidroxietil)-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-3-oxetanil-6-quinolinasulfonamida,

4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(2-[[2-(metiloxi)etil]oxi]etil)-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-metil-N-(1-metiletil)-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1H-indazol-6-ilamino)-N,N-dimetil-6-quinolinasulfonamida,
 4-[[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]amino]-N,N-dimetil-G-quinolinasulfonamida,
 5 N-1H-indazol-6-il-6-(4-morfolinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(4-morfolinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-(1-metiletil)-6-quinolinasulfonamida,
 4-[[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]amino]-N-(1-metiletil)-6-quinolinasulfonamida,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(1-pirrolidinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 10 1-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-L-prolinato de metilo,
 (3S,6R)-1-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-6-metil-3-piperidinacarboxilato de metilo,
 1-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-3-pirrolidinol,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(3-metil-4-morfolinil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 15 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(4-tiomorfolinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]sulfonil]-4-quinolinamina,
 ((2S,5R)-4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-5-etil-2-morfolinil)metanol,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]sulfonil]-4-quinolinamina,
 20 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(1-piperazinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 ((2S,5R)-4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-5-metil-2-morfolinil)metanol,
 (4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-morfolinil)metanol,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-metil-N-[2-(metiloxi)etil]-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-[2-(metiloxi)etil]-6-quinolinasulfonamida,
 25 N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-(4-morfolinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(2,2-dimetil-4-morfolinil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(2-metil-4-morfolinil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 4-[(7-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-N-[2-(metiloxi)etil]-6-quinolinasulfonamida,
 N-1,3-benzotiazol-5-il-N-[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]acetamida,
 30 N-1,3-benzotiazol-5-il-N-[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]metanosulfonamida,
 N-1,3-Benzoxazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzoxazol-5-il-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 N-1,3-benzoxazol-5-il-6-(4-morfolinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfonil)-4-quinolinamina,
 35 N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfinil)-4-quinolinamina,

en forma de base libre, o en forma de una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de los mismos.

Los compuestos representativos de esta invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-252.

Los nombres de los compuestos se generaron usando el programa de nombrado ACD/Name Pro V6.02 disponible
 en Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canadá, M5C 1T4
 40 (<http://www.acdlabs.com/>). Se apreciará por los expertos en la técnica que muchos de los compuestos de esta
 invención, así como los compuestos usados en la preparación de los compuestos de Fórmula (I), (II) o (III), pueden
 existir en formas tautoméricas. El programa usado para nombrar los compuestos de esta invención únicamente
 nombrará una de dichas formas tautoméricas a la vez. Debe apreciarse que cualquier referencia a un compuesto
 45 nombrado o un compuesto estructuralmente representado pretende incluir todos los tautómeros de dichos
 compuestos y cualquier mezcla de tautómeros de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III) pueden contener uno o más centros asimétricos (también
 denominados como un centro quiral) y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros individuales, diastereómeros
 u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de las mismas. Los centros quirales, tales como átomos de
 carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Cuando la
 50 estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de esta invención, o en cualquier estructura química
 ilustrada en el presente documento, no se especifica, la estructura pretende incluir todos los estereoisómeros
 individuales y todas las mezclas de los mismos. Por lo tanto, pueden usarse compuestos de acuerdo con la Fórmula
 (I), (II) o (III) que contienen uno o más centros quirales como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente
 enriquecidas, o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

55 Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III) que contienen uno o
 más centros asimétricos pueden resolverse por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por
 ejemplo, dicha resolución puede realizarse (1) por la formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros
 derivados; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo por oxidación o
 reducción enzimática; o (3) por cromatografía gas-líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo, en un soporte
 60 quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la técnica
 apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los
 procedimientos de separación que se han descrito anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la

forma deseada. Como alternativa, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un enantiómero en otro por transformación asimétrica. Cuando un compuesto desvelado o su sal se nombra o se representa por una estructura, se entenderá que el compuesto o sal, incluyendo solvatos (particularmente, hidratos) del mismo, puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de las mismas. El compuesto, o sal, o solvatos (particularmente, hidratos) de los mismos, también puede mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de producirse en diferentes formas cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos." Debe apreciarse que cuando se nombra o representa por una estructura, el compuesto desvelado, o solvatos (particularmente, hidratos) del mismo, también incluye todas los polimorfos del mismo. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por lo tanto, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades, tales como propiedades de forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y disolución. Los polimorfos típicamente muestran diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de polvo de rayos X, que pueden usarse para su identificación. Un experto en la técnica apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas en la cristalización/recristalización del compuesto.

Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (I), (II) o (III) son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse J.Pharm.Sci (1977) 66, págs. 1-19. Las sales incluidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención.

Cuando un compuesto de la invención es una base (contiene un resto básico), una forma de sal deseada puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, y similares, o con un ácido piranosídico, tales como ácido glucurónico o ácido galacturónico, o con un ácido alfa-hidroxi, tales como ácido cítrico o ácido tartárico, o con un aminoácido, tales como ácido aspártico o ácido glutámico, o con un ácido aromático, tales como ácido benzoico o ácido cinnámico, o con un ácido sulfónico, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, o similares.

Las sales de adición adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas y los ejemplos incluyen acetato, p-aminobenzoato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bismetilenosalicilato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, ciclohexilsulfamato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanodisulfonato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, diclorhidrato, hidrofumarato, fosfato ácido, yodhidrato, hidromaleato, hidrosuccinato, hidroxinaftoato, isetionato, itaconato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, oxaloacetato, pamoato (embonato), palmato, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, piruvato, poligalacturonato, propionato, sacarato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietoduro, trifluoroacetato y valerato.

Otras sales de adición de ácidos ejemplares incluyen piro-sulfato, sulfito, bisulfito, decanoato, caprilato, acrilato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, suberato, sebacato, butina-1,4-dioato, hexina-1,6-dioato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutrato, lactato, γ -hidroxibutirato, mandelato y sulfonatos, tales como xilenosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato y naftaleno-2-sulfonato.

Si un compuesto básico de la invención se aísla en forma de una sal, la forma de base libre correspondiente de ese compuesto puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, adecuadamente una base inorgánica u orgánica que tenga un pK_a mayor que la forma de base libre del compuesto.

Cuando un compuesto de la invención es un ácido (contiene un resto ácido), puede prepararse una sal deseada por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniac, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como N-metil-D-glucamina, dietilamina, isopropilamina, trimetilamina, etileno diamina, diciclohexilamina, etanolamina, piperidina, morfolina y piperazina, así como sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Algunos de los compuestos de esta invención pueden formar sales con uno o más equivalentes de un ácido (si el compuesto contiene un resto básico) o una base (si el compuesto contiene un resto ácido). La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas de sal estequiométricas y no estequiométricas posibles.

Los compuestos de la invención que tengan tanto un resto básico como un resto ácido pueden estar en forma de zwitteriones, sal de adición de ácidos del resto básico o sales de bases del resto ácido. Esta invención también proporciona para la conversión de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención, por ejemplo, una sal clorhidrato, en otra sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención, por ejemplo, una sal sódica.

Para los solvatos de los compuestos de la invención, o sales de los mismos que están en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la estructura reticular cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos, tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en la estructura reticular cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en la estructura reticular cristalina se denominan típicamente como "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos que son idénticos a los enumerados de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III), pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más comúnmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I o ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos que se han mencionado anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H o ^{14}C se han incorporado, son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su fácil preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones).

Dado que los compuestos de Fórmula (I), (II) o (III) están diseñados para su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se proporciona preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60 % puro, más adecuadamente al menos 75 % puro y preferentemente al menos 85 %, especialmente al menos 98 % puro (% están en peso para una base del peso). Pueden usarse preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

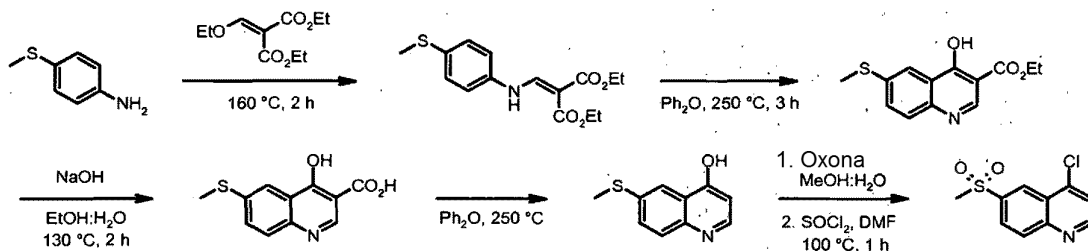
PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de Fórmula (I), (II) o (III) pueden obtenerse usando los procedimientos sintéticos ilustrados en los Esquemas a continuación o basándose en el conocimiento de un experto en química orgánica. La síntesis proporcionada en estos Esquemas puede aplicarse para producir compuestos de la invención que tienen una diversidad de grupos R^1 y R^2 diferentes empleando precursores apropiados, que se protegen adecuadamente si es necesario, para conseguir compatibilidad con las reacciones descritas en el presente documento. La desprotección posterior, cuando es necesario, proporciona compuestos de la naturaleza desvelada generalmente. Aunque los Esquemas se muestran con compuestos únicamente de Fórmula (I), (II) o (III), son ilustrativos de los procesos que pueden usarse para preparar los compuestos de la invención.

También pueden estar presentes intermedios (compuestos usados en la preparación de los compuestos de la invención) en forma de sales. Por lo tanto, en referencia a los intermedios, la expresión "compuesto o compuestos de fórmula (número)" se refiere a un compuesto que tiene esa fórmula estructural o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

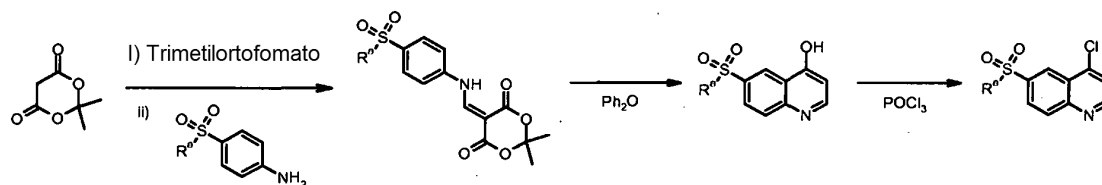
Los intermedios de 4-cloroquinolina se sintetizaron a través de condensación de una anilina con un enol éter seguido de ciclación, hidrólisis del éster resultante y descarboxilación. Después, el sulfuro se oxidó para dar la sulfona seguido de la conversión de la hidroxiquinolina en la cloroquinolina.

Esquema 1



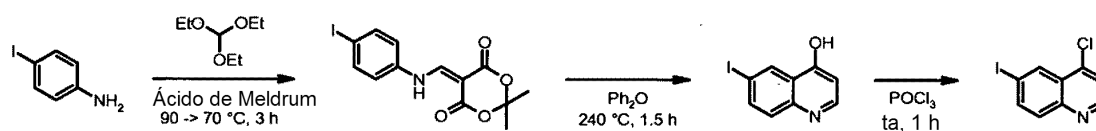
Como alternativa, pueden prepararse cloroquinolinas a través de condensación de la anilina apropiada con ácido de Meldrum seguido de ciclación y cloración.

Esquema 2



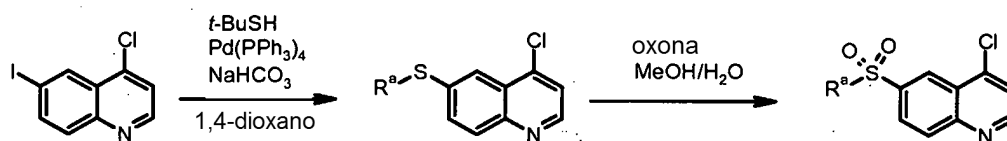
Se preparó 4-cloro-6-yodoquinolina de una manera análoga a la del Esquema 2 comenzando con la *p*-yodoanilina.

Esquema 3



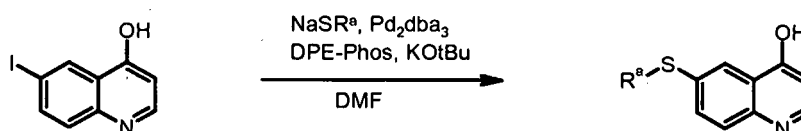
Se sintetizaron 4-cloro-6-sulfonilquinolinas a partir de 4-cloro-6-yodoquinolina a través de un acoplamiento catalizado por paladio con un tiol seguido de oxidación para dar la sulfona.

Esquema 4



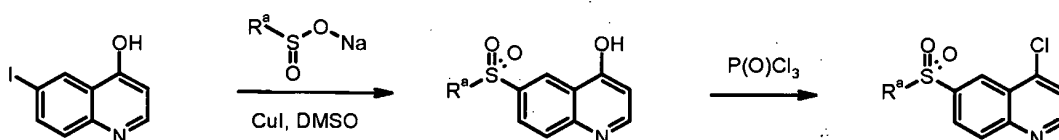
Pueden instalarse diversas alquil sulfonas en C6 a través de un acoplamiento de paladio con la 4-hidroxi-6-yodoquinolina y la sal sódica del tiol apropiado.

Esquema 5



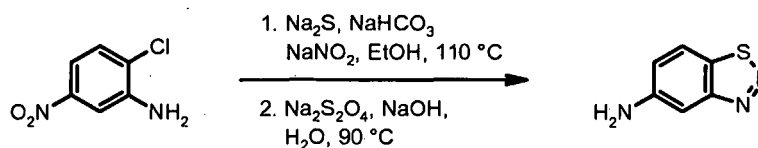
Una instalación alternativa de alquil sulfonas se produce a través de una adición catalizada por cobre de sal sódica del ácido alquilsulfínico seguido de cloración.

Esquema 6



La construcción de 1,2,3-benzotiadiazol-5-amina se consiguió a través del desplazamiento de azufre del cloruro de la cloronitroanilina seguido de la formación de ión diazonio con nitrato sódico y ciclación.

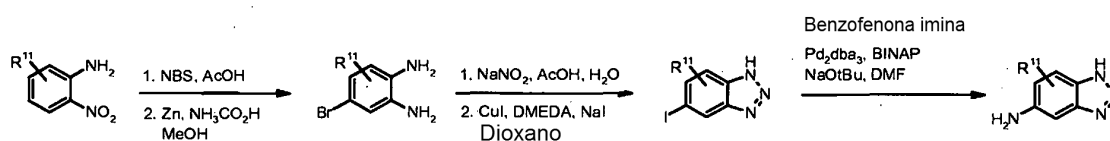
Esquema 7



La construcción de benzotriazoles sustituidos comenzó con la bromación de la nitroanilina apropiada seguida de reducción del grupo nitro para dar la bisanilina. La formación del ión diazonio seguido de cierre de anillo mediado por cobre proporcionó el 5-yodobenzotriazol que después se convirtió en el 5-aminobenzotriazol a través de formación de imina.

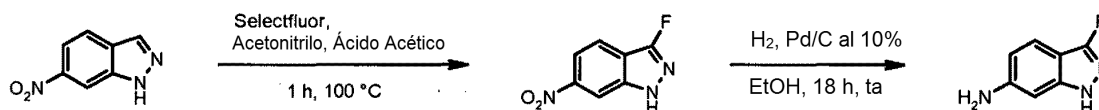
5

Esquema 8



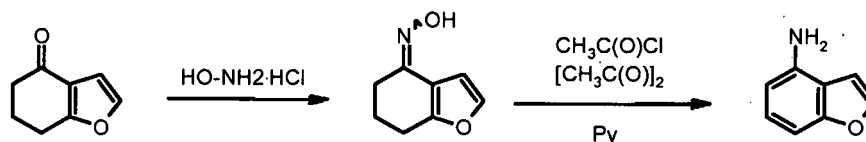
Se formó 3-fluoro-1H-indazol-6-amina a través de la fluoración del 6-nitroindazol seguido de reducción para dar la amina.

Esquema 9



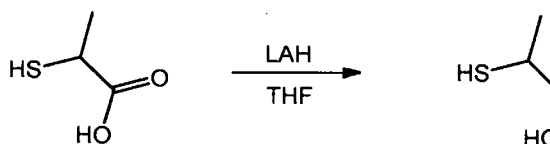
10 Se construyó 1-benzofuran-4-amina a partir de la benzofuranona a través de la oximina.

Esquema 10



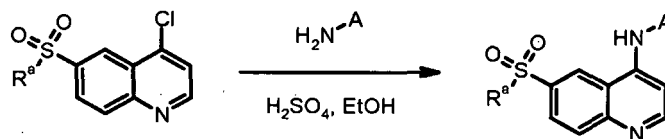
Los β -hidroxitiolos seleccionados se sintetizaron a través de reducción de ácidos carboxílicos disponibles en el mercado.

Esquema 11



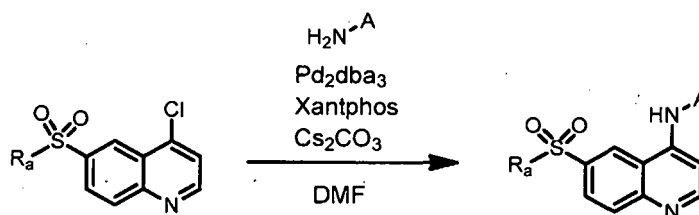
15 Los grupos de bolsillo de anilina se hicieron reaccionar con 4-cloro-6-sulfonil-quinolinas en condiciones de microondas o térmicas para proporcionar los compuestos finales.

Esquema 12



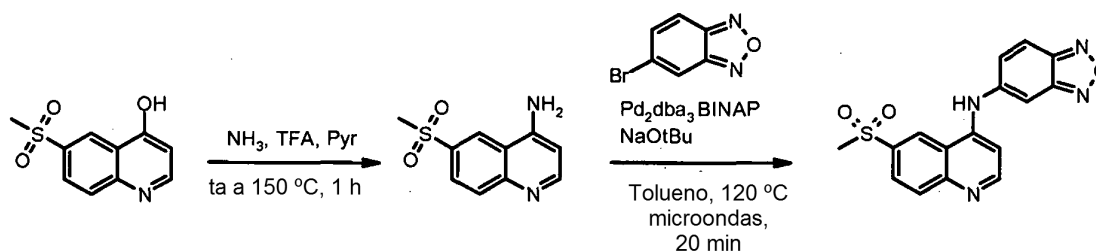
Como alternativa, los grupos de bolsillo de anilina se hicieron reaccionar con 4-cloro-6-sulfonyl-quinolinas en condiciones catalizadas por paladio para proporcionar los compuestos finales.

Esquema 13



- 5 El grupo bolsillo de benzoxadiazol se construyó a través de un acoplamiento catalizado por paladio a la 4-aminoquinolina.

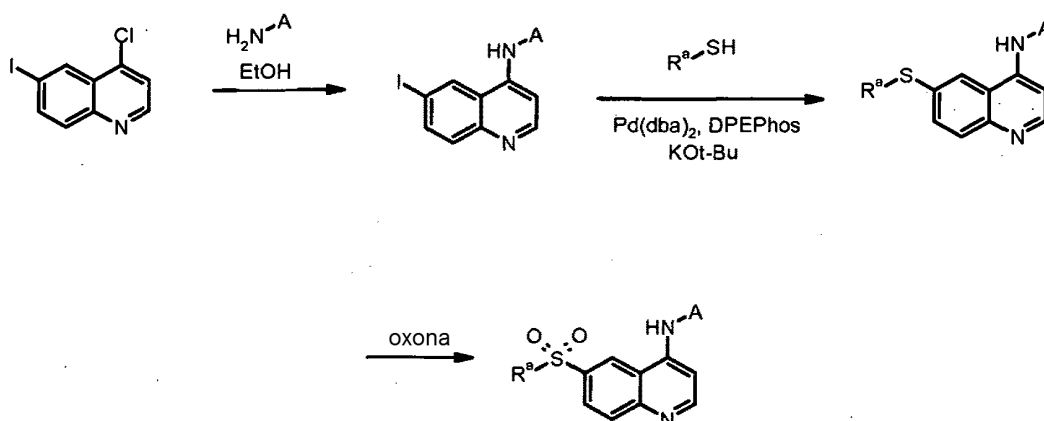
Esquema 14



Se construyeron sulfonas adicionales con el grupo bolsillo ya en su lugar. La adición de una anilina a la 4-cloroquinolina seguida de un acoplamiento catalizado por paladio de un tiol condujo a tioéteres que después se oxidaron para dar sulfonas.

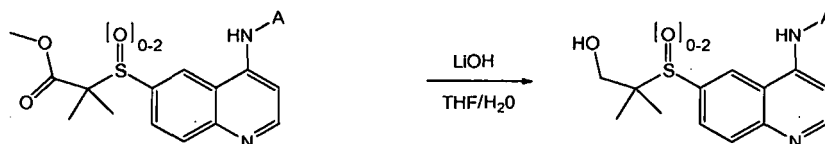
10

Esquema 15



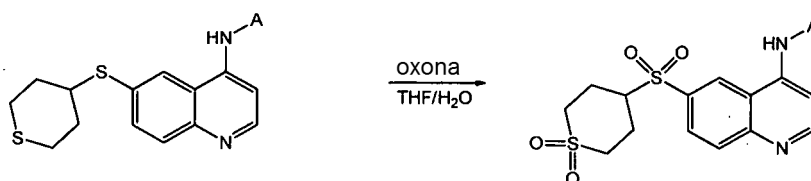
Se generaron sulfuros de ácido β -carboxílico y sulfonas a través de la hidrólisis del éster correspondiente.

Esquema 16



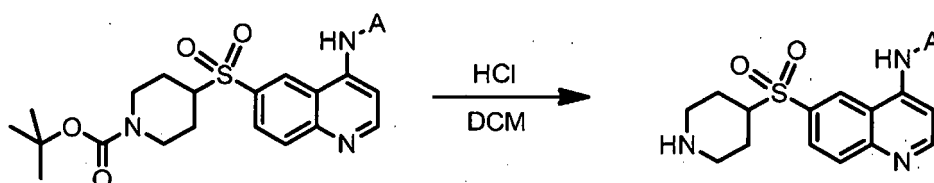
Se oxidaron bis-sulfuros con exceso de oxona para dar bis-sulfonas.

Esquema 17



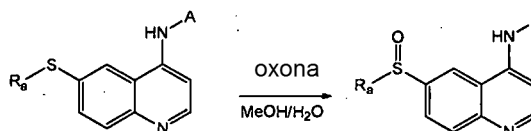
- 5 Los grupos *N*-Boc se retiraron en condiciones ácidas.

Esquema 18



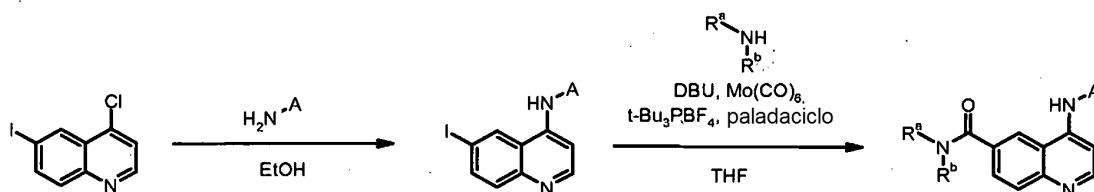
Los sulfuros pueden oxidarse para dar sulfóxidos mediante la adición de mitad y equivalente de oxona.

Esquema 19



- 10 Se formaron amidas C6 mediante la adición de una anilina a la 4-cloroquinolina seguido de un acoplamiento catalizado por paladio con una amina al yoduro de arilo en presencia de una fuente de monóxido de carbono.

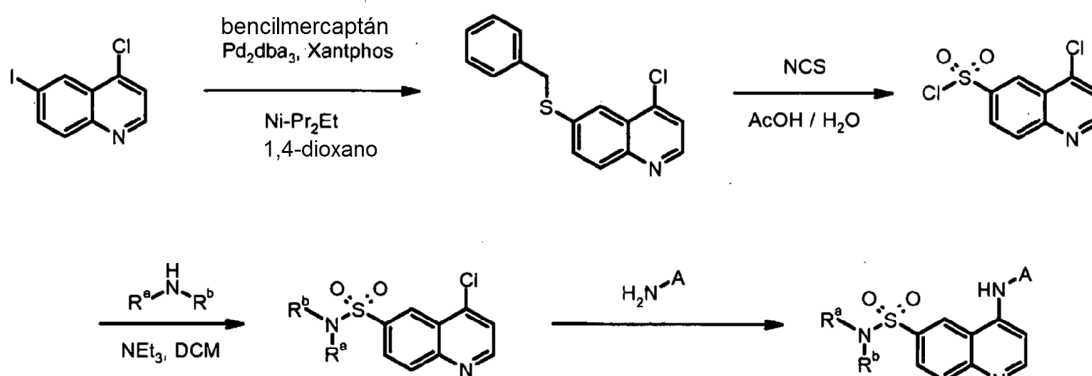
Esquema 20



Las sulfonamidas se generaron a través de la 4-cloro-6-yodoquinolina. Un acoplamiento de Suzuki proporcionó el benciltioéter que después se convirtió en el cloruro de sulfonilo. El desplazamiento del cloruro con una amina proporciona el cloruro de sulfonilo. El grupo bolsillo puede instalarse en condiciones térmicas en una diversidad de disolventes. Algunos sustratos requirieron la adición de ácido.

15

Esquema 21



Procedimiento A: EtOH, 160 °C

Procedimiento B: EtOH + HCl, 80 °C

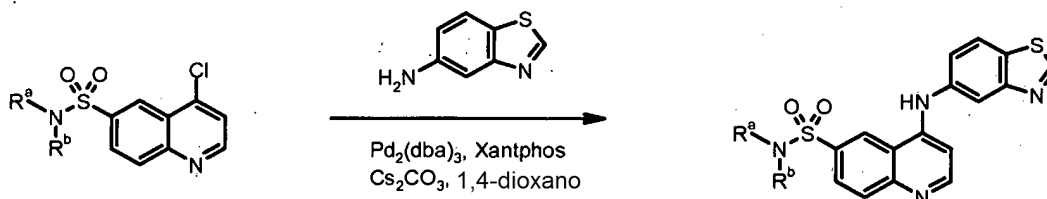
Procedimiento C: NMP + HCl, 80 °C

Procedimiento D: EtOH, HCl/dioxano 80 °C

Procedimiento E: EtOH, HCl/dioxano 60 °C

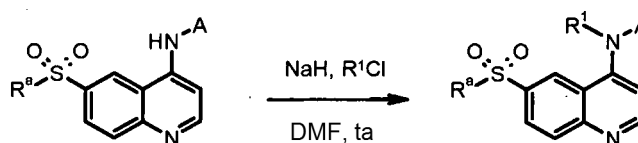
El benzotiazol de 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(3-metil-3-oxetanil)-6-quinolinasulfonamida requirió un acoplamiento catalizado por paladio para su instalación.

Esquema 22



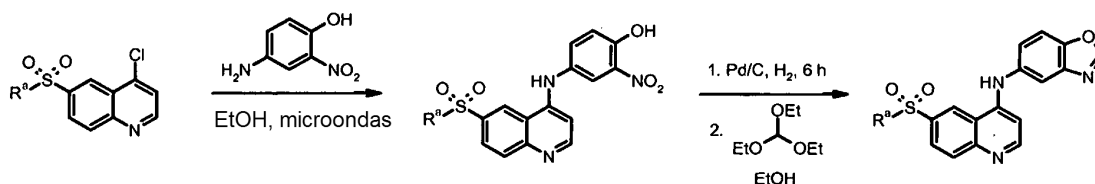
- 5 La instalación de sustitución en el nitrógeno de la anilina se consiguió a través de la desprotonación con hidruro sódico y la reacción con el cloruro apropiado.

Esquema 23



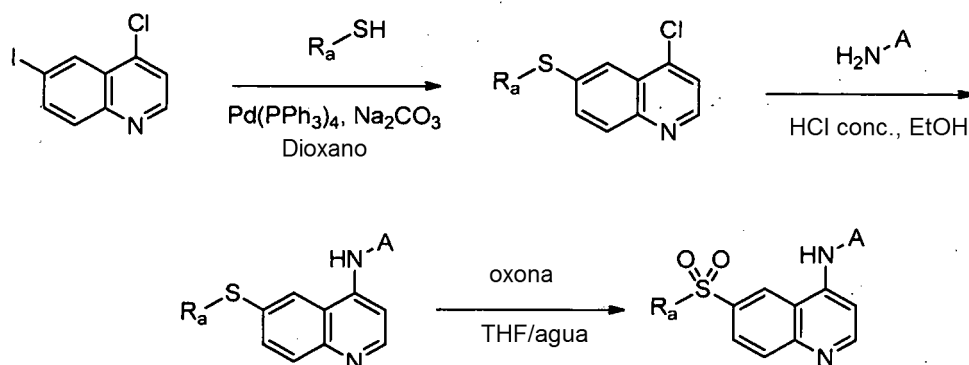
El grupo bolsillo de benzoxazol requirió la construcción en el núcleo de quinolina. Tras la adición de 4-amino-2-nitrofenol a la cloroquinolina, el grupo nitro se redujo, y se produjo la formación del anillo de cinco miembros tras la adición de ortoformiato de trietilo.

Esquema 24



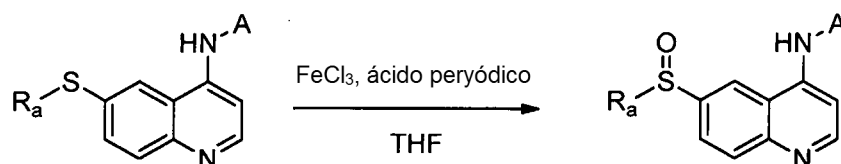
Las 6-sulfonilquinolinas también pueden sintetizarse por la transposición de las etapas que se han descrito en los esquemas anteriores. Tras el acoplamiento catalizado por paladio para instalar el sulfuro, la anilina/amina apropiada se instala en condiciones ácidas. Después, la oxidación para dar la sulfona se consigue tras la reacción con oxona.

Esquema 25



Además de la oxidación con cantidades subestequiométricas de oxona, la oxidación de sulfuros para dar sulfóxidos se produce con ácido peryódico en presencia de FeCl_3 catalítico.

Esquema 26



- 5 La presente invención también se refiere a un procedimiento para inhibir la quinasa de RIP2 que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo. La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente, específicamente un ser humano, que lo necesite. Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un ser humano u otro mamífero. La invención también se refiere adicionalmente al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la quinasa de RIP2 y/o tratar una enfermedad o trastorno mediado por quinasa de RIP2.

Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de las siguientes enfermedades o trastornos mediados por RIP2, particularmente, uveítis, síndrome de fiebre asociado a enzima convertidora de interleuquina-1 (ICE, también conocida como Caspasa-1), dermatitis, diabetes mellitus tipo 2, lesión pulmonar aguda, artritis (específicamente artritis reumatoide), trastornos inflamatorios del intestino (tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), prevención de lesión por isquemia-reperfusión en trasplante de órganos sólidos, enfermedades hepáticas (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune), enfermedades alérgicas (tales como asma), enfermedades autoinmunes (tales como lupus sistémico eritematoso y esclerosis múltiple), reacciones a trasplantes (tales como enfermedad de injerto contra huésped) y trastornos granulomatosos, tales como sarcoidosis en el adulto, síndrome de Blau, sarcoidosis de aparición prematura, sarcoidosis cutánea, granulomatosis de Wegner, y enfermedad pulmonar intersticial. Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de uveítis, fiebre ICE, síndrome de Blau/sarcoidosis de aparición prematura, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, granulomatosis de Wegener y sarcoidosis.

El tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por RIP2, o más ampliamente, el tratamiento de enfermedad mediada por el sistema inmune, tal como, aunque sin limitación, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes, prevención de rechazo de trasplantes y similares, puede conseguirse usando un compuesto de la presente invención en forma de monoterapia, o en terapia de combinación dual o múltiple, particularmente para el tratamiento de casos refractarios, tal como en combinación con otros agentes anti-inflamatorios y/o anti-TNF, que pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces como se sabe en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con corticosteroides y/o agentes anti-TNF para tratar el síndrome de Blau/sarcoidosis de aparición prematura; o en combinación con agentes biológicos anti-TNF u otros agentes biológicos anti-inflamatorios para tratar la enfermedad de Crohn; o en combinación con corticosteroides de dosis baja y/o metotrexato para tratar la granulomatosis de Wegener o la sarcoidosis o la enfermedad pulmonar intersticial; o en combinación con un agente biológico (por ejemplo, anti-TNF, anti-IL-6, etc.)

para tratar la artritis reumatoide; o en combinación con anti-IL6 y/o metotrexato para tratar la fiebre ICE.

Ejemplos de agentes anti-inflamatorios adecuados incluyen corticosteroides, particularmente corticosteroides de dosis baja (tales como Deltasone® (prednisona)) y agentes biológicos anti-inflamatorios (tales como Acterna® (mAb anti-IL6R) y Rituximab® (mAb anti-CD20)). Ejemplos de agentes anti-TNF adecuados incluyen agentes biológicos anti-TNF (tales como Enbrel® (etanercept)), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliximab) y Simponi® (golimumab)).

La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos mediados por RIP2, por ejemplo aquellas enfermedades y trastornos mencionados anteriormente en el presente documento.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos mediados por RIP2, por ejemplo aquellas enfermedades y trastornos mencionados anteriormente en el presente documento. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende indicar esa cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento, es suficiente para lograr el tratamiento, como se define en el presente documento. Por tanto, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad de un agente de la invención que, cuando se administra a un ser humano que lo necesita, es suficiente para modular o inhibir la actividad de la quinasa de RIP2 de modo que se reduzca, alivie o prevenga una patología que está mediada por esa actividad. La cantidad de un compuesto dado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular (por ejemplo, la potencia (pCl_{50}), eficacia (CE_{50}), y la semi-vida biológica del compuesto particular), la patología y su gravedad, la identidad (por ejemplo, edad, tamaño y peso) del paciente que necesita tratamiento, pero también puede, no obstante, determinarse de forma rutinaria por los expertos en la materia. Asimismo, la duración del tratamiento y el periodo de tiempo de la administración (periodo de tiempo entre dosificaciones y la cronología de las dosificaciones, por ejemplo, antes/con/después de las comidas) del compuesto variarán de acuerdo con la identidad del mamífero que necesita tratamiento (por ejemplo, peso), el compuesto particular y sus propiedades (por ejemplo, características farmacéuticas), enfermedad o afección y su gravedad y la composición específica y procedimiento que se está usando, pero puede, no obstante, determinarse por los expertos en la materia.

"Tratar" o "tratamiento" pretende indicar al menos la mitigación de una patología en un paciente. Los procedimientos de tratamiento para la mitigación de una patología incluyen el uso de los compuestos de la presente invención de cualquier modo convencionalmente aceptable, por ejemplo para la prevención, retardo, profilaxis, terapia o cura de una enfermedad mediada. Las enfermedades y afecciones específicas que pueden ser particularmente susceptibles a tratamiento usando un compuesto de la presente invención se describen en el presente documento.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada de administración, incluyendo tanto administración sistémica como administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal, y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración diferentes a enteral, transdérmica, o por inhalación, y es típicamente por inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular, y subcutánea. Inhalación se refiere a administración en los pulmones del paciente sea inhalada a través de la boca o a través de los conductos nasales. La administración tópica incluye aplicación a la piel.

Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos variables de tiempo durante un periodo dado de tiempo. Por ejemplo, pueden administrarse dosis una, dos, tres, o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que se consiga el efecto terapéutico deseado o de forma indefinida para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes adecuados de dosificación para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución, y semi-vida, que pueden determinarse por los expertos en la materia. Además, los regímenes adecuados de dosificación, incluyendo la duración en que dichos regímenes se administran, para un compuesto de la invención dependen de la afección que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad y estado físico del paciente que se esté tratando, el historial médico del paciente a tratar, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia de los expertos en la materia. Los expertos en la materia entenderán adicionalmente que los regímenes adecuados de dosificación pueden requerir ajuste dada una respuesta del paciente individual al régimen de dosificación o en el tiempo según necesite cambios el paciente individual.

Para su uso en terapia, los compuestos de la invención normalmente se formularán, aunque no necesariamente, en una composición farmacéutica antes de su administración a un paciente. Por consiguiente, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un excipiente

farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse a granel en el que puede extraerse una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y después darse al paciente tal como con polvos, jarabes, y soluciones para inyección. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma monodosis. Para aplicación oral, por ejemplo, puede administrarse uno o más comprimidos o cápsulas. Una dosis de la composición farmacéutica contiene al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (es decir, un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III) o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo). Cuando se preparan en forma monodosis, las composiciones farmacéuticas pueden contener de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden opcionalmente comprender adicionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo implicado en dar forma o consistencia a la composición. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan de modo que se evitan las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administran a un paciente y las interacciones que producirían composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, dicho excipiente debe, por supuesto, ser de pureza suficientemente alta para volverlo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables típicamente se formularán en una forma de dosificación adaptada para su administración al paciente mediante la vía deseada de administración. Las formas convencionales de dosificación incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobrecitos, y obleas; (2) administración parenteral tales como soluciones estériles, suspensiones, y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica tales como parches transdérmicos; (4) administración rectal tales como supositorios; (5) inhalación tales como aerosoles y soluciones; y (6) administración tópica tales como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas, y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden elegirse para una función particular que cumpla en la composición. Por ejemplo, pueden elegirse ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad de facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad de facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad de facilitar la conducción o transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o parte del cuerpo, hasta otro órgano, o parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad de potenciar la conformidad del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes que enmascaran el sabor, agentes colorantes, agentes anti-apelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan las viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, y agentes tamponantes. Los expertos en la materia apreciarán que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden lograr más de una función y pueden lograr funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente que esté presente en la formulación y qué otros ingredientes estén presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen el conocimiento y la habilidad en la técnica para permitirles seleccionar los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen varios recursos que están disponibles para los expertos en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Algunos de los procedimientos habitualmente usados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se refiere a una forma sólida de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pre-gelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio, y fosfato de calcio dibásico. La forma sólida de dosificación oral puede comprender adicionalmente un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pre-gelatinizado), gelatina, goma arábica, alginato sódico, ácido alginico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma sólida de dosificación oral puede comprender adicionalmente un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa, ácido alginico, y carboximetil celulosa sódica. La forma sólida de dosificación oral puede comprender adicionalmente un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, y talco.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino en su lugar proporcionar directrices al experto para preparar y usar los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto apreciará que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Los nombres para los compuestos intermedios y finales descritos en el presente documento se generaron usando un programa de nombrado de informático disponible en el mercado. Se apreciará por los expertos en la técnica que en ciertos casos dichos programas nombrarán un compuesto representado estructuralmente como un tautómero individual de ese compuesto. Debe apreciarse que cualquier referencia a un compuesto nombrado o un compuesto estructuralmente representado pretende incluir todos los tautómeros de dichos compuestos y cualquier mezcla de tautómeros de los mismos.

En las siguientes descripciones experimentales, pueden usarse las siguientes abreviaturas:

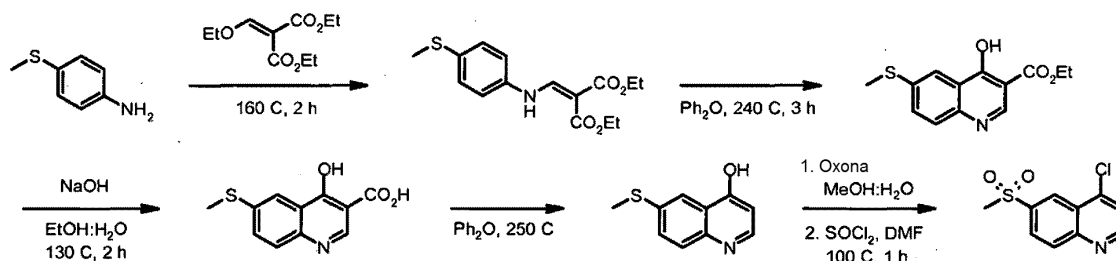
Abreviatura	Significado
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
salmuera	NaCl acuoso saturado
CH ₂ Cl ₂ , DCM	cloruro de metileno
CH ₃ CN o MeCN	acetonitrilo
CH ₃ NH ₂	metilamina
d	día
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
equiv.	equivalentes
Et	etilo
Et ₃ N	triethylamina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
h	hora
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico

(continuación)

Abreviatura	Significado
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
KOt-Bu	<i>tert</i> -butoxido potásico
CLEM	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
Me	metilo
MeOH o CH ₃ OH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
min	minuto
EM	espectro de masas
μo	microondas
NaBH ₄	borohidruro sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NiCl ₂ ·6H ₂ O	cloruro de níquel (II) hexahidrato
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
Ph	fenilo
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
SCX	intercambio de catión fuerte
SPE	extracción en fase sólida
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
<i>t</i> _R	tiempo de retención

Preparación 1

4-Cloro-6-(metilsulfonil)quinolinas



5 Etapa 1. ([4-(Metiltio)fenil]amino)metilideno)propanodioato de dietilo: Se combinaron 4-(metiltio)anilina (42,3 ml, 340 mmol) y [(etilo)metilideno]-propanodioato de dietilo (110 ml, 540 mmol) y se calentaron a 160 °C durante 2 horas en un matraz de fondo redondo con un condensador de reflujo adjunto. Después, el condensador se retiró, y la mezcla se calentó durante una hora más. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente donde solidificó durante una noche. La masa sólida se rompió, se suspendió en hexanos y se filtró. La torta se aclaró tres veces con hexanos. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido (92 g, 83 %). EM (m/z) 310,1 (M+H⁺).

10 Etapa 2. 4-Hidroxi-6-(metiltio)-3-quinolinacarboxilato de etilo: A difenil éter (62 ml, 390 mmol) a 250 °C se le añadió ([4-(metiltio)fenil]amino)metilideno)propanodioato de dietilo (10 g, 32 mmol) en una adición constante. La reacción se agitó vigorosamente y se calentó durante las siguientes 3 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente durante una noche. Por la mañana, la masa sólida se transfirió a un vaso de precipitados, se dividió y se suspendió en 500 ml de hexanos antes de filtrarse. El sólido se aclaró con hexanos, proporcionando el producto deseado
15 (8,5 g, 100 %). EM (m/z) 264,1 (M+H⁺).

Etapa 3. Ácido 4-hidroxi-6-(metiltio)-3-quinolinacarboxílico: Se disolvió 4-hidroxi-6-(metiltio)-3-quinolinacarboxilato de etilo (8,5 g, 19 mmol) en etanol (16 ml) antes de añadir NaOH (3,9 g, 97 mmol) y agua (32 ml). La suspensión se calentó a 130 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas hasta
20 que la reacción se completó. El etanol residual se retiró por evaporación rotatoria y la solución acuosa se acidificó usando HCl conc. El sólido que se formó se filtró y se lavó con agua y éter y después se secó al aire. Después, el sólido se trituró con acetona y se filtró, dando un sólido de color castaño (4,43 g, 97 %). EM (m/z) 236,0 (M+H⁺).

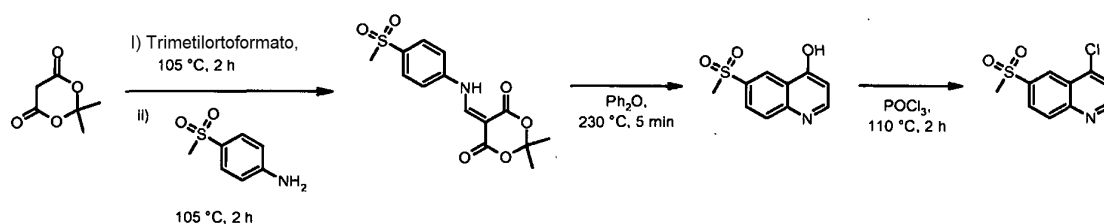
Etapa 4. 6-(Metiltio)-4-quinolinol: Se añadió constantemente ácido 4-hidroxi-6-(metiltio)-3-quinolinacarboxílico (49,8 g, 212 mmol) a difenil éter (500 ml, 3,2 mol) a 250 °C. Una vez que la reacción se completó (la solución se volvió homogénea), se enfrió a temperatura ambiente. A la reacción se le añadieron 500 ml de hexanos que después
25 se filtró y la torta se aclaró con hexanos y se secó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (25,8 g, 60 %). EM (m/z) 192,1 (M+H⁺).

Etapa 5. 6-(Metilsulfonil)-4-quinolinol: Se suspendieron 6-(metiltio)-4-quinolinol (1,6 g, 8,6 mmol) y oxona (5,8 g, 9,4 mmol) en metanol (34 ml) y agua (34 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la filtración, la torta se lavó con metanol y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en metanol, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con acetona y se concentró, dando un sólido de color amarillo. EM (m/z) 224,1
30 (M+H⁺).

Etapa 6. 4-Cloro-6-(metilsulfonil)quinolina: Se suspendió 6-(metilsulfonil)-4-quinolinol (3,4 g, 9,1 mmol) en cloruro de tionilo (26 ml, 360 mmol) antes de añadir DMF (0,035 ml, 0,45 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. La reacción estaba incompleta y se
35 sometió de nuevo a condiciones de reacción. Se observó una conversión completa después de 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró, dando un sólido de color amarillo (1,99 g, 91 %). EM (m/z) 242,0, 244,0 (M+H⁺).

Preparación 2

4-Cloro-6-(metilsulfonil)quinolina



Etapa 1: 2,2-Dimetil-5-({[4-(metilsulfonil)fenil]amino}metilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona: Una mezcla de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (51 g, 350 mmol) y ortoformiato de trimetilo (500 ml) se calentó a reflujo durante 2 h, momento en el que se añadió 4-(metilsulfonil)anilina (50 g, 290 mmol). La reacción se agitó a 105 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con metanol y se secó, proporcionando 2,2-dimetil-5-({[4-(metilsulfonil)fenil]amino}metilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona pura con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 7,91 - 8,00 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,69 (s, 6H); EM (m/z) 326 (M+H⁺).

Etapa 2: 6-(Metilsulfonil)-4-quinolinol: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas que contenía difenil éter calentado a 245 °C (temperatura interna) se añadió 2,2-dimetil-5-({[4-(metilsulfonil)fenil]amino}metilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (21 g, 12,6 mmol) durante 5 minutos. La temperatura interna descendió a 230 °C durante el transcurso de la adición. La reacción se dejó enfriar a 60 °C y la mezcla se diluyó con hexanos (300 ml) y se filtró, proporcionando el producto deseado (~15 g) que contenía algo de difenil éter residual. La reacción se repitió 3 veces más. Los 4 extractos se combinaron, proporcionando el producto deseado (50 g) con algo de difenil éter presente. El producto en bruto se suspendió en metanol a reflujo (1,5 l), se diluyó con hexanos (500 ml) y se filtró, proporcionando 6-(metilsulfonil)-4-quinolinol puro (47,3 g, 212 mmol, rendimiento del 80 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,14 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H); EM (m/z) 224 (M+H⁺).

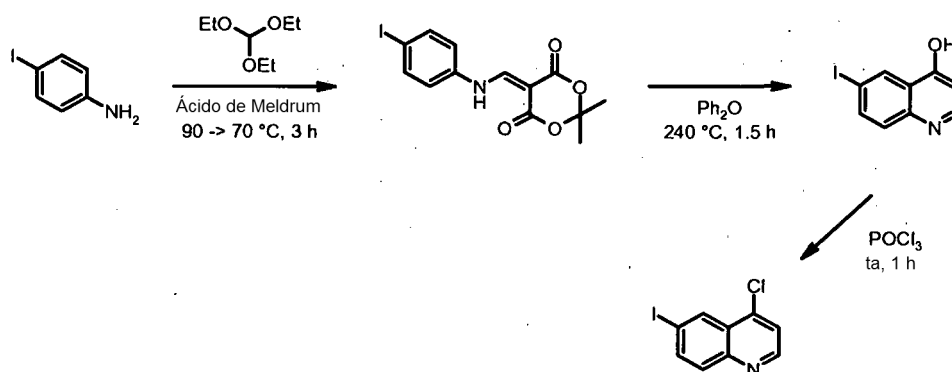
Etapa 3: 4-Cloro-6-(metilsulfonil)quinolina: Se combinaron 6-(metilsulfonil)-4-quinolinol (23 g, 103 mmol) y oxidocloruro de fósforo (380 ml, 4,1 mol) y se calentaron a 110 °C durante 2 h. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se trató con carbonato sódico saturado (CUIDADO: desprendimiento de gas) para inactivar cualquier POCl₃ residual. La suspensión se diluyó con agua y se filtró, proporcionando 4-cloro-6-(metilsulfonil)quinolina pura (23 g, 95 mmol, rendimiento del 92 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,29 - 8,40 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H); EM (m/z) 242 (M+H⁺).

Los siguientes intermedios también pueden prepararse de una manera análoga comenzando con la anilina comercial apropiada:

Prep. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
3		4-cloro-6-[(tetrahidro-2-furanilmetil)sulfonil]quinolina	312	RMN ¹ H (CLOROFORMO- <i>d</i>) δ: 8,97 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,28 - 8,36 (m, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,29 - 4,45 (m, 1H), 3,63 - 3,82 (m, 2H), 3,46 - 3,60 (m, 1H), 3,30 - 3,42 (m, 1H), 2,10-2,26 (m, 1H), 1,83 - 1,97 (m, 2H), 1,70 - 1,75 (m, 1H)
4		4-cloro-6-[(trifluorometil)sulfonil]quinolina	296	RMN ¹ H (CLOROFORMO- <i>d</i>) δ: 9,05 (m, 2 H), 8,43 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H)

Preparación 5

4-Cloro-6-yodoquinolina

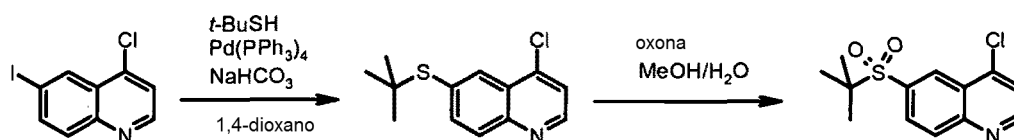


Etapa 1. 5-[[4-Yodofenil]amino]metilideno}-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona: Una mezcla de ácido de Meldrum (227 g, 1,58 mol) y ortoformiato de trietilo (262 ml, 1,58 mol) se calentaron a 90 °C durante 1,5 horas antes de enfriarse a 70 °C donde se añadió en porciones 4-yodoanilina (300 g, 1,37 mol). Para que la reacción se agitate continuamente a través de un agitador mecánico, se añadió MeOH (500 ml). Una vez que se completó la adición, la reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora más antes de que se diluyera con MeOH (1,5 l) y la suspensión se filtró. La torta se dividió, se lavó con MeOH (2 x 1 l) y se secó al vacío durante una noche, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (389 g, 75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,67 (s, 6H).

Etapa 2. 6-Yodo-4-quinolinol: A difenil éter (1,3 ml, 8,0 mol) a 240 °C se le añadió en porciones 5-[[4-yodofenil]amino]metilideno}-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (120 g, 322 mmol). La reacción se calentó durante 1,5 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y verterse en 1,5 l de hexanos. Después, la suspensión resultante se filtró. La torta se dividió y se aclaró con hexanos (2 x 500 ml). El sólido se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (80 g, 82 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,89 - 7,98 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,07 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H); EM (m/z) 272,0 (M+H⁺).

Etapa 3. 4-Cloro-6-yodoquinolina: Se suspendió 4-hidroxi-6-yodoquinolina (100 g, 369 mmol) en POCl₃ (340 ml, 3,7 mol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se concentró y el residuo resultante se puso en un baño de agua enfriada con hielo y se neutralizó cuidadosamente usando Na₂CO₃ acuoso saturado. La suspensión de color pardo resultante se filtró y el sólido se aclaró con agua (2 x 500 ml) y se secó al vacío durante una noche. Se obtuvo 4-cloro-6-yodoquinolina en forma de un sólido de color pardo (103 g, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H); EM (m/z) 289,9 (M+H⁺).

Preparación 6



Etapa 1: 4-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)tio]quinolina: En un matraz se añadieron quinolina (25 g, 86 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfonio)paladio (0) (5,0 g, 4,3 mmol) y carbonato sódico (23 g, 216 mmol). Después, el matraz se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno tres veces. Después, se añadió 1,4-dioxano (200 ml) seguido de tiol. Después, la reacción se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción no estaba completa y el calentamiento se continuó a 70 °C durante 20 horas más. Tras la finalización, la reacción se enfrió a ta y se vertió en 200 ml de 5:1 ac. 2 M de Na₂S₂O₃:NaHCO₃. Los extractos orgánicos se recogieron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0 → 20 % en hexanos) y las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron, dando un aceite que solidificó después de un periodo de reposo, proporcionando 9,4 g (43 %) del producto deseado. EM (m/z) 252,1 (M+H⁺).

Etapa 2: 4-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]quinolina: Se suspendió 4-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)tio]quinolina (9,4 g, 37 mmol) en metanol (100 ml) y agua (100 ml) antes de añadir oxona (25,2 g, 41,1 mmol) y la reacción se agitó a ta hasta que se observó completa por CLEM (3 horas). El metanol se retiró al vacío y la solución acuosa heterogénea se extrajo 3 veces con 100 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron, proporcionando 8,5 g (80 %) de un polvo de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H); EM (m/z) 284,1 (M+H⁺).

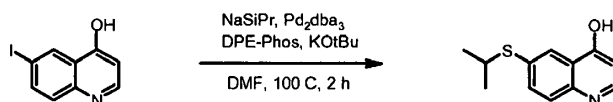
Los siguientes intermedios también pueden prepararse de una manera análoga:

Prep. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
7		4-cloro-6-[(1-metiletil)tio]quinolina	270	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,06 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,65 (spt, J = 6,8 Hz, 1H), 1,22 (d, 6H)

(continuación)

Prep. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
8		4-cloro-6-(metilsulfonil)quinolina	242	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,29-8,40 (m, 2H), 7,98 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H)
9		4-cloro-6-[(2-metiltetrahydro-3-furanil)sulfonyl]quinolina (relación cis/trans desconocida; mezcla racémica)	312	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,07 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,21 - 8,50 (m, 2 H), 8,00 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,29-4,45 (m, 1H), 4,21 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,96 (td, J = 8,4, 3,4 Hz, 1H), 3,44-3,60 (m, 1 H), 2,11 - 2,29 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,50(d, 3H)

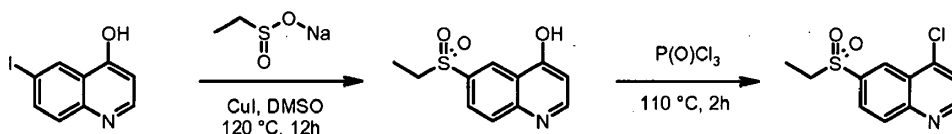
Preparación 10 6-[(1-Metiletil)tio]-4-quinolinol



- 5 En un matraz se añadió 4-hidroxi-6-yodoquinolina (5,0 g, 18 mmol), isopropiltiolato sódico (1,8 g, 18 mmol), Pd₂dba₃ (0,84 g, 0,92 mmol), DPE-Phos (0,50 g, 0,92 mmol) y KOtBu (4,6 g, 41 mmol). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno tres veces. Se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (62 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de calentarse a 100 °C durante 2 horas. Se completó por CLEM por lo que se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto se recogió en una mezcla de DCM y EtOAc y se filtró a través de celite. El lecho de celite se aclaró con cantidades copiosas de EtOAc y las aguas madre se concentraron. Este residuo se disolvió en EtOAc y se lavó tres veces con 5:1 ac. de Na₂S₂O₃:NaHCO₃. Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo una vez con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Después, el material se purificó por cromatografía ultrarrápida (NH₃ 2 M al 0 → 10 %/MeOH en DCM). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron, dando un aceite de color pardo que se volvió finalmente en una espuma (1,8 g, 41 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,47 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H); EM (m/z) 220,1 (M+H⁺). Este material puede llevarse a 4-cloro-6-[(1-metiletil)sulfonyl]quinolina de una manera análoga a la metil sulfona en la preparación 1.

Preparación 11

- 20 4-Cloro-6-(etilsulfonyl)quinolina

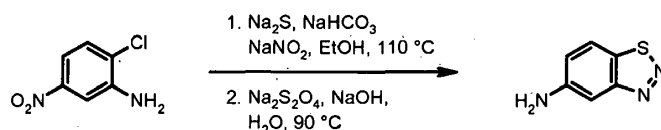


- 25 Etapa 1. 6-(Etilsulfonyl)-4-quinolinol: A una solución de 6-yodo-4-quinolinol (250 mg, 0,92 mmol) en DMSO (3,7 ml) se le añadieron yoduro de cobre (I) (350 mg, 1,85 mmol) e isopropanosulfonato sódico (240 mg, 1,85 mmol). La mezcla se evacuó y se purgó tres veces con N₂ y después se calentó a 120 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se cargó sobre un cartucho SCX, se lavó con MeOH, y después el producto se eluyó con NaOH 2 N/MeOH. Algo de producto se eluyó con el lavado de MeOH y se cargó sobre otro cartucho SCX y el proceso se repitió, dando 140 mg (64 %) de 6-(etilsulfonyl)-4-quinolinol. EM (m/z) 238,1 (M+H)

- 30 Etapa 2. 4-Cloro-6-(etilsulfonyl)quinolina: Se suspendió 6-(etilsulfonyl)-4-quinolinol (50 mg, 0,21 mmol) en POCl₃ (1 ml, 11 mmol) y se calentó a 110 °C durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró por azeotropización con tolueno. El residuo se recogió lentamente en NaHCO₃ acuoso saturado. No se formó un precipitado por lo que la mezcla acuosa se extrajo con DCM. El producto orgánico se concentró, proporcionando 4-cloro-6-(etilsulfonyl)quinolina. EM (m/z) 256,0 (M+H)

Preparación 12

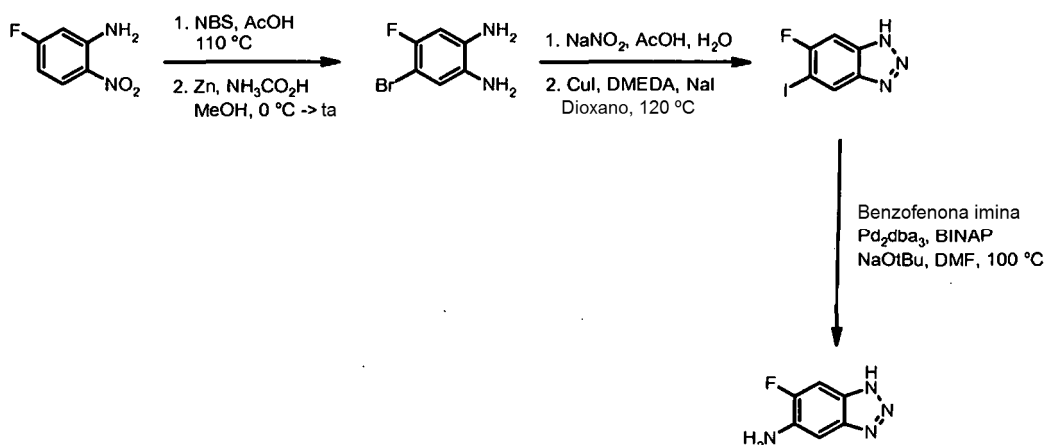
1,2,3-Benzotriazol-5-amina



Se disolvió 2-cloro-5-nitroanilina (5,0 g, 29 mmol) en etanol (72 ml) y se calentó a 110 °C. Se añadió gota a gota una solución acuosa (30 ml) de bicarbonato sódico (3,7 g, 44 mmol) y sulfuro sódico (3,4 g, 44 mmol). La reacción se calentó durante 1 hora antes de enfriarse a temperatura ambiente donde se vertió sobre 400 ml de agua con varios trozos grandes de hielo. La suspensión resultante se filtró y al filtrado se le añadió nitrito sódico (2,0 g, 29 mmol). Después, el filtrado se vertió en 10 ml de H₂SO₄ con más piezas de hielo seco. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente donde se agitó durante 1 hora antes de filtrarse. El sólido recogido se secó al aire durante una noche (3,3 g, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 2H). Se suspendió 5-nitro-1,2,3-benzotriazol (3,34 g, 18,44 mmol) en NaOH acuoso 2 M (100 ml) y se calentó a 90 °C. Después, se añadió en pequeñas porciones ditionato sódico (12 g, 58,2 mmol) antes de calentar adicionalmente la mezcla hasta ebullición. Después de 2 horas de calentamiento la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con éter (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, obteniendo el producto deseado puro (78 mg, 3 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H).

Preparación 13

5-Fluoro-1H-1,2,3-benzotriazol-6-amina



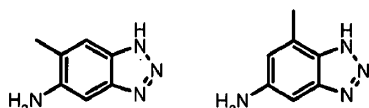
Etapla 1. 4-Bromo-5-fluoro-1,2-bencenodiamina: En un matraz se añadieron 5-fluoro-2-nitroanilina (8,9 g, 57 mmol), NBS (10 g, 56 mmol) y ácido acético (500 ml), y la reacción se calentó a 110 °C. Una vez completa, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 3 l de agua. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con 500 ml de agua. El sólido se secó al aire durante una noche (12,7 g, 91 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,73 (s a, 2H), 6,94 (d, J = 11,0 Hz, 1H). En el matraz se añadieron 4-bromo-5-fluoro-2-nitroanilina (0,53 g, 2,255 mmol), cinc (0,89 g, 13,5 mmol) y metanol (32 ml) y se burbujeó argón a través de la solución durante 1 hora. Después, se añadió en varias porciones formiato de amonio (1,42 g, 22,6 mmol). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se completó por CLEM por la mañana. Se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre agua y EtOAc y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo de nuevo usando EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron (378 mg, 82 %). EM (m/z) 205,0, 207,0 (M⁺, M+2⁺).

Etapla 2. 5-Fluoro-6-yodo-1H-1,2,3-benzotriazol: Se disolvió 2-amino-4-bromo-5-fluoroanilina (9,2 g, 45 mmol) en ácido acético (190 ml) y agua (260 ml) antes de añadir gota a gota nitrito sódico (3,1 g, 45 mmol) en 10 ml de agua. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de enfriar la solución a 0 °C y se añadió hidróxido de amonio para ajustar el pH a ~11. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, dando un sólido de color pardo (9,0 g, 71 %). EM (m/z) 215,9, 217,9 (M⁺, M+2⁺). En un matraz se añadieron 5-bromo-6-fluoro-1H-1,2,3-benzotriazol (1,0 g, 4,6 mmol), yoduro de cobre (I) (88 mg, 0,46 mmol) y yoduro de sodio (2,8 g, 19 mmol) que posteriormente se purgó con argón. Se añadió 1,4-dioxano (7,0 ml) seguido de N,N'-etilendiamina (0,10 ml, 0,93 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se recogieron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos

combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron (420 mg, 35 %). EM (m/z) 263,9 (M+H⁺).

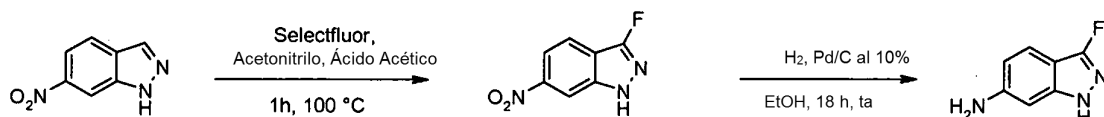
Etapa 3. 5-Fluoro-1H-1,2,3-benzotriazol-6-amina: En un vial se añadieron 5-fluoro-6-yodo-1H-1,2,3-benzotriazol (400 mg, 1,5 mmol), terc-butoxido sódico (290 mg, 3,0 mmol), Pd₂dba₃ (280 mg, 0,30 mmol), benzofenona imina (383 µl, 2,28 mmol) y BINAP (380 mg, 0,61 mmol). El vial se purgó con argón antes de añadir N,N-Dimetilformamida (DMF) (7,6 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La imina se retiró tomando el residuo y disolviendo en EtOH antes de añadir NaOH acuoso 2 M y agitación durante una noche a temperatura ambiente. Esta mezcla se neutralizó con HCl 2 M, se extrajo con EtOAc, y los productos orgánicos se concentraron.

Los siguientes intermedios, usados para la preparación de los compuestos ejemplares nombrados, se sintetizaron usando procedimientos análogos a al que se ha descrito anteriormente.



Preparación 14

3-Fluoro-1H-indazol-6-amina

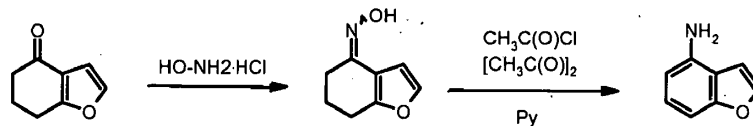


Etapa 1: 3-Fluoro-6-nitro-1H-indazol: En un vial de microondas se añadieron 6-nitroindazol (300 mg, 1,8 mmol), acetonitrilo (3,0 ml), ácido acético (613 µl) y Selectfluor (847 mg, 2,4 mmol) y se irradió a 100 °C durante 1 h. La reacción se concentró, se suspendió en DCM y se pipeteó directamente sobre una columna de 25 g biotage snap y se purificó a través de cromatografía en columna (Biotage SP-1, 25 g, acetato de etilo al 0-70 %/hexano), produciendo 3-fluoro-6-nitro-1H-indazol (130 mg, 0,718 mmol, rendimiento del 39,0 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,33 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,92 - 8,06 (m, 2H).

Etapa 2: 3-Fluoro-1H-indazol-6-amina: A una solución de paladio sobre carbono (38 mg, 36 µmol) en acetato de etilo (300 µl) se le añadió una solución de 3-fluoro-6-nitro-1H-indazol (130 mg, 0,72 mmol) en etanol (3,6 ml). La reacción se lavó abundantemente con nitrógeno (3 x), después se lavó abundantemente con hidrógeno (2 x) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se filtró a través de celite y se concentró, proporcionando 3-fluoro-1H-indazol-6-amina (119 mg, 0,709 mmol, rendimiento del 99 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,48 (s, 2H); EM (m/z) 224 (M+H⁺).

Preparación 15

1-Benzofuran-4-amina



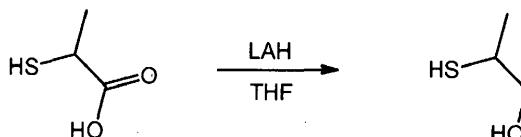
Etapa 1. 3-({4-[(5-Fluoro-1H-indazol-3-il)amino]-2-pirimidinil}amino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida: Se disolvió 6,7-dihidro-1-benzofuran-4(5H)-ona (3,5 g, 26 mmol) en etanol (20 ml), y después a la solución de etanol se le añadió una solución de clorhidrato de hidroxilamina (4,5 g, 64 mmol) en agua (3 ml). La mezcla se agitó a 78 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el etanol. El residuo se repartió entre agua y diclorometano. A la mezcla en agitación se le añadió lentamente una solución acuosa de NaHCO₃ saturado para neutralizar la mezcla ácida. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, dando un sólido de color blanco. El sólido en bruto se purificó por Isco Combiflash (EtOAc al 5 %-20 %/CH₂Cl₂; columna de 120 g). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron, dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. El producto es una mezcla de dos isómeros E/Z.

Etapa 2. 1-Benzofuran-4-amina: Se disolvió (4Z)-6,7-Dihidro-1-benzofuran-4(5H)-ona oxima (3,62 g, 24 mmol) en anhídrido acético (16 ml, 170 mmol), y después se añadió piridina (3,4 ml, 42 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La solución transparente se convirtió en una mezcla de color blanco (El intermedio acetato se observó por CLEM). A la mezcla se le añadió cloruro de acetilo (2,6 ml, 36 mmol). La mezcla

se mantuvo a 120 °C durante 18 h. La mezcla de color blanco se convirtió en una solución de color pardo tras el calentamiento. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano. A la mezcla en agitación se le añadió lentamente NaHCO_3 sólido para neutralizar la mezcla ácida. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, dando un residuo de color pardo. El residuo se purificó por Isco Combiflash (EtOAc al 5 %-20 %/ CH_2Cl_2 ; columna de 12 g). RMN^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,64 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H).

Preparación 16

2-mercapto-1-propanol



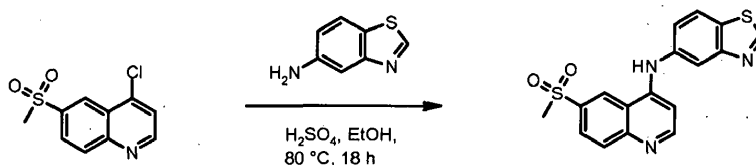
A una solución de ácido 2-mercapto-3-hidroxi-1-propanoico (2 g, 18,8 mmol), a 0 °C en 150 ml de THF se le añadió LAH (37,7 ml, 37,7 mmol, 1 M en THF). Después de agitar durante 1 h, la reacción se vertió lentamente en HCl 6 N y EtOAc , la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, proporcionando 2-mercapto-1-propanol en forma de un aceite incoloro (1,4 g, rendimiento del 81 %). RMN^1H (CLOROFORMO- d) δ : 3,70 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,95 - 3,16 (m, 1H), 1,32 - 1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H)

El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente.

Prep. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
17		2-mercapto-2-metil-1-propanol	NA	RMN^1H (CLOROFORMO- d) δ : 3,45 (s, 2H), 1,38 (s, 6H)

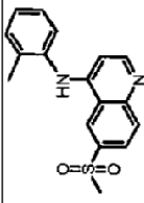
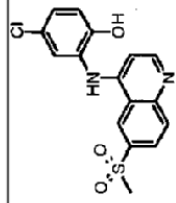
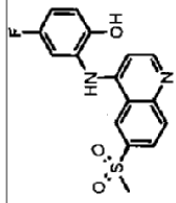
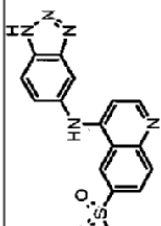
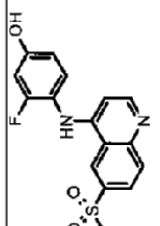
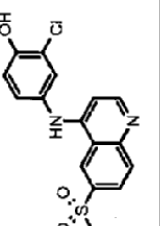
Ejemplo 1

N-1,3-Benzotiazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina



Una mezcla de 4-cloro-6-(metilsulfonil)quinolina (9,0 g, 37 mmol), 1,3-benzotiazol-5-amina (5,6 g, 37 mmol), ácido sulfúrico (0,16 ml, 1,9 mmol) y etanol (370 ml) se calentó a 80 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico y se filtró. El material se disolvió en metanol al 10 %/acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con metanol al 10 %/acetato de etilo (2 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x) y se concentraron, produciendo el producto deseado junto con menores cantidades de metanol. El material se suspendió en 2:1 de acetonitrilo/agua (50 ml), se filtró, y el sólido resultante se secó durante una noche. La reacción se repitió a una escala de 7 g y los 2 extractos se combinaron, produciendo N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina (16 g, 44,6 mmol, rendimiento del 67 %). RMN^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,09 - 8,18 (m, 2H), 8,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H); EM (m/z) 356 (M+H)⁺. Como alternativa, esta reacción puede hacerse con una gota de HCl conc. (o HCl catalítico 4 M en dioxano) o en un reactor de microondas en ausencia de ácido a 80 °C - 150 °C durante 5 a 15 minutos. También puede usarse NMP como disolvente en casos seleccionados. Los compuestos seleccionados se purificaron por HPLC de fase inversa.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente.

El. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
2		N-(2-metilfenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	313	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,30 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,37 (m, 3H), 6,15 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H)
3		trifluoroacetato de 4-cloro-2-[(6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol	349, 351	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 11,14 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,61 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H)
4		trifluoroacetato de 4-fluoro-2-[(6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol	333	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 11,17 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,38 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 9,0, 5,4 Hz, 1H), 6,78 - 6,87 (m, 1H), 6,54 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H)
5		N-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	340	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,58 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07 - 8,13 (m, 1H), 8,00 - 8,06 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H)
6		trifluoroacetato de 3-fluoro-4-[(6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol	333	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 11,13 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,77 - 6,93 (m, 2H), 6,61 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H)
7		trifluoroacetato de 2-cloro-4-[(6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol	349, 351	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 11,23 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H)

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
8		3-metil-2-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol	329	NA
9		4-cloro-3-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol	349, 351	NA
10		3-cloro-4-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol	349, 351	NA
11		4-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol	315	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,28 (s, 1H), 9,06 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H)
12		2-fluoro-4-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol	333	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,87 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,05 - 8,14 (m, 1H), 7,99 - 8,05 (m, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 6,99 - 7,07 (m, 1H), 6,79 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)

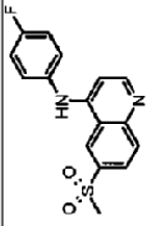
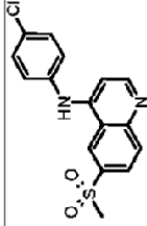
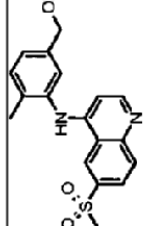
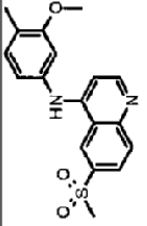
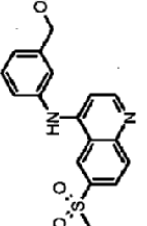
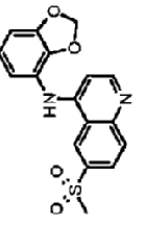
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H)+	RMN
13		N-(1H-indol-6-yl-6-(methylsulfonyl)-4-quinolinamina	338	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 11,13 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,32 (s, 3H)
14		5-fluoro-2-((6-(methylsulfonyl)-4-quinolinil)amino)fenol	333	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,02 - 8,08 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,39 - 6,50 (m, 1H), 6,37 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H)
15		2-cloro-6-metil-3-((6-(methylsulfonyl)-4-quinolinil)amino)fenol	363, 365	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,38 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,07 - 8,12 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)
16		6-(methylsulfonyl)-N-fenil-4-quinolinamina	299	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,47 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,09 - 8,14 (m, 1H), 8,03 - 8,07 (m, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,32 (m, 3H)
17		N-(2-fluorofenil)-6-(methylsulfonyl)-4-quinolinamina	317	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,44 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 - 8,19 (m, 2H), 7,25 - 7,56 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 3,32 (s, 3H)
18		N-(2,5-difluorofenil)-6-(methylsulfonyl)-4-quinolinamina	335	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,39 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 - 8,17 (m, 2H), 7,20 - 7,35 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,32 (s, 3H)

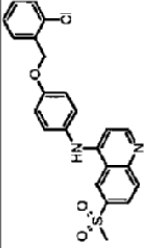
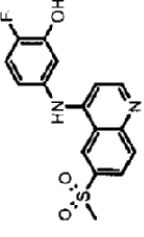
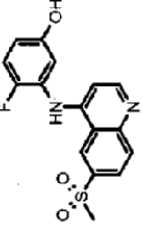
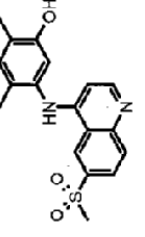
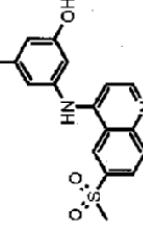
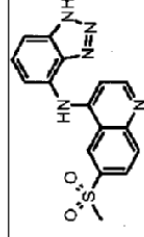
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
19		N-(2,6-difluorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	335	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,42 (s a, 1H), 9,16 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,03 - 8,22 (m, 2H), 7,42 - 7,59 (m, 1H), 7,25 - 7,41 (m, 2H), 6,36 (s a, 1H), 3,32 (s, 3H)
20		N-(2,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	367, 369	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,51 (s a, 1H), 9,04 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 7,99 - 8,23 (m, 2H), 7,06 - 7,58 (m, 3H), 6,61 (s a, 1H), 3,31 (s, 3H)
21		N-(2,4-dimetilfenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	327	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,23 (s a, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 1H), 7,99 - 8,04 (m, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,14 (s a, 2H), 6,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)
22		N-(3,5-difluorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	335	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,66 (s a, 1H), 8,98 (s a, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,04 - 8,24 (m, 2H), 7,32 (s a, 1H), 7,07 (s a, 2H), 6,87 - 6,99 (m, 1H), 3,31 (s, 3H)
23		N-(5-fluoro-2-metilfenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	331	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,33 (s a, 1H), 9,09 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,10 - 8,14 (m, 1H), 8,05 (dc, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 7,08 - 7,20 (m, 2H), 6,25 (s a, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,14 (s, 3H)
24		N-(3-clorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	333, 335	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,55 (s a, 1H), 9,03 (s a, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,03 - 8,20 (m, 2H), 7,33 - 7,52 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (s a, 1H), 3,31 (s, 3H)

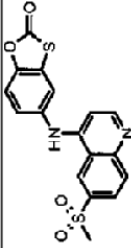
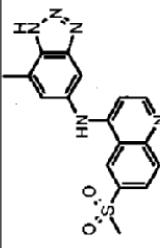
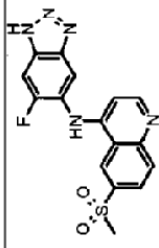
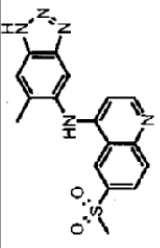
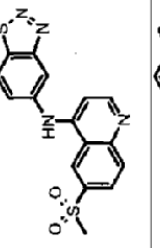
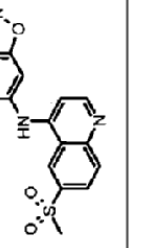
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H)+	RMN
25		N-(4-fluorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	317	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,45 (s a, 1H), 9,06 (s a, 1H), 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 1H), 8,03 - 8,07 (m, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 6,86 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)
26		N-(4-clorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	333, 335	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,51 (s a, 1 H), 9,04 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,10 - 8,14 (m, 1H), 8,05 - 8,09 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 7,02 - 7,06 (m, 1H), 3,29 (s, 3H)
27		(4-metil-3-[(6-(metilsulfonil)-4-quinolinilamino)fenil]metanol	343	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,31 (s a, 1H), 9,13 (s a, 1H), 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 - 8,12 (m, 1 H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 2H), 6,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,13 - 5,22 (m, 1H), 4,51 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)
28		N-[4-metil-3-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	343	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,41 (s a, 1H), 9,07 (s a, 1H), 8,55 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,07 - 8,12 (m, 1 H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,94 (s a, 1H), 6,85 - 6,92 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,17 (s, 3H)
29		(3-[(6-(metilsulfonil)-4-quinolinilamino)fenil]metanol	329	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,47 (s, 1H), 9,09 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,09 - 8,12 (m, 1H), 8,03 - 8,07 (m, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,23 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H)
30		N-1,3-benzodioxol-4-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	343	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,47 (s a, 1H), 9,07 (s a, 1H), 8,59 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,08 - 8,13 (m, 1H), 8,02 - 8,08 (m, 1H), 6,92 - 6,99 (m, 1H), 6,89 (s a, 2H), 6,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)

(continuación)

El. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
31		N-(4-((2-clorofenil)metil)oxi)fenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	439, 441	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,07 (s a, 1H), 8,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,99 - 8,05 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 5,5, 3,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,6, 3,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 5,7, 3,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 6,77 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)
32		2-fluoro-5-((6-(metilsulfonil)-4-quinolinil)amino)fenol	333	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 11,24 (s a, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,86 - 6,96 (m, 2H), 3,39 (s, 3H)
33		4-fluoro-3-((6-(metilsulfonil)-4-quinolinil)amino)fenol	333	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 10,02 (s a, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,61 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 6,5, 3,0 Hz, 1H), 6,81 (dt, J = 8,8, 3,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H)
34		2,4-dimetil-5-((6-(metilsulfonil)-4-quinolinil)amino)fenol	343	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,26 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,06 - 8,10 (m, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,01 (s, 3H)
35		3-metil-5-((6-(metilsulfonil)-4-quinolinil)amino)fenol	329	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,42 (s a, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,07 - 8,13 (m, 1H), 8,01 - 8,07 (m, 1H), 7,04 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)
36		N-1H-1,2,3-benzotriazol-4-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	340	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 15,75 (s a, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,05 - 8,23 (m, 2H), 7,76 (s a, 1H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,60 (a, s, 1H), 3,34 (s, 3H)

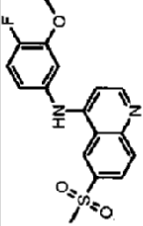
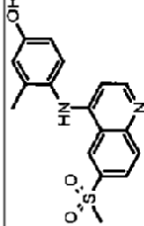
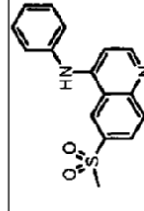
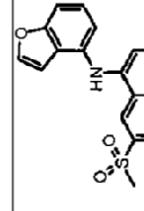
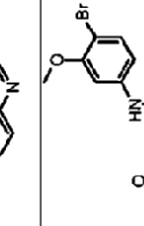
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
37		clorhidrato de 5-((6-(metilsulfonil)-4-quinolinilamino)-1,3-benzoxazol-2-ona	373	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 11,56 (s, 1H), 9,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H)
38		N-(4-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	354	NA
39		N-(5-fluoro-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	358	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 8,92 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,06 - 8,25 (m, 3H), 7,21 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,33 (s, 3H)
40		N-(5-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	354	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 15,81 (s, 1H), 10,13 (a, s, 1H), 9,17 - 9,34 (m, 1H), 8,44 - 8,53 (m, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,85 - 8,03 (m, 1H), 6,24 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)
41		N-1,2,3-benzotriazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	357	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,90 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,66 - 8,71 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 - 8,22 (m, 1H), 8,10 - 8,15 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,35 (m, 1H), 3,35 (s, 3H)
42		N-1,2-bencisoxazol-6-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	340	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 11,49 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,73 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H)

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H)+	RMN
43		N-[2,4-dimetil-5-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	357	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 11,06 (s a, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H)
44		6-(metilsulfonil)-N-[4-(feniloxi)fenil]-4-quinolinamina	391	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,45 (s a, 1H), 9,07 (s a, 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 - 8,15 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,49 (m, 4H), 7,00 - 7,23 (m, 5H), 6,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), -3,31 (s, 3H)
45		N-[3-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	329	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,44 (s a, 1H), 9,05 (s a, 1H), 8,60 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,09 - 8,14 (m, 1H), 8,03 - 8,08 (m, 1H), 7,35 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (s a, 1H), 6,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,31 (s, 3H)
46		trifluoroacetato de 2-metil-3-[(6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol	329	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 11,2 (s, 1H), 9,89 (s a, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,01 (s, 3H)
47		2-metil-5-[(6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol	329	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,81 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,57 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,19 (s, 3H)
48		N-[2-cloro-5-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	363, 365	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,47 (s a, 1H), 9,09 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 7,99 - 8,17 (m, 2H), 7,53 (s a, 1H), 6,89 - 7,13 (m, 2H), 6,30 (s a, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,32 (s, 3H)

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
49		N-[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfoni)-4-quinolinamina	347	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,44 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 1H), 7,16 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (s, 3H)
50		3-metil-4-({6-(metilsulfoni)-4-quinolinil}amino)fenol	329	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,45 (s, 1H), 9,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,04 - 8,11 (m, 1H), 7,96 - 8,03 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)
51		trifluoroacetato de 6-(metilsulfoni)-N-fenil-4-quinolinamina	299	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 3,38 (s, 3H), 6,89 (dd, J = 12,6, 7,2 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,54 (m, 2H), 7,55 - 7,67 (m, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 9,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 11,34 (s, 1H)
52		N-1-benzofuran-4-il-6-(metilsulfoni)-4-quinolinamina	339	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 3,38 (s, 3H), 6,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 9,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H)
53		N-[4-bromo-3-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfoni)-4-quinolinamina	407, 409	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 3,31 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,95 (dd, J = 8,42, 2,08 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,95 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 8,05 - 8,16 (m, 2H), 8,63 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,51 (s, 1H)

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
54		2-cloro-5-[(6-(metilsulfonil)-4-quinolinil)amino]fenol	349, 351	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 3,36 (s, 3H) 6,93 (dd, J = 8,55, 2,20 Hz, 1H) 6,99 (d, J = 6,84 Hz, 1H) 7,05 (d, J = 2,20 Hz, 1H) 7,53 (d, J = 8,30 Hz, 1H) 8,15 (d, J = 8,79 Hz, 1H) 8,42 (d, J = 9,03 Hz, 1H) 8,62 (d, J = 6,84 Hz, 1H) 9,30 (s, 1H) 10,72 (s, 4H) 11,07 (s a, 3H)
55		N-1,3-benzotiazol-6-yl-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	356	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,43 (s, 3H) 3,42 (m, 6H) 6,99 (d, J = 7,05 Hz, 1H) 7,67 (dd, J = 8,56, 2,01 Hz, 1H) 8,23-8,33 (m, 2H) 8,37 (d, J = 2,01 Hz, 1H) 8,47 (dd, J = 8,94, 1,64 Hz, 1H) 8,62 (d, J = 7,05 Hz, 1H) 9,45 - 9,55 (m, 2H) 11,54 - 11,71 (m, 1H) 14,60 - 14,88 (m, 1H)
56		N-2H-indazol-3-yl-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	339	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 3,40 (s, 3H) 7,22 (t, J = 7,45 Hz, 1H) 7,40 (d, J = 6,84 Hz, 1H) 7,48 (t, J = 7,69 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 7,82 (d, J = 8,30 Hz, 1H) 8,19 (d, J = 8,79 Hz, 1H) 8,43 (d, J = 8,30 Hz, 1H) 8,71 (d, J = 6,84 Hz, 1H) 9,52 (s, 1H) 11,38 (s a, 1H)
57		N-1,3-benzotiazol-5-yl-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina	384	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,23 (d, 6H) 3,55 (quin, J = 6,76 Hz, 1H) 7,08 (d, J = 5,31 Hz, 1H) 7,57 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H) 8,01 - 8,12 (m, 3H) 8,24 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,61 (d, J = 5,31 Hz, 1H) 9,07 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 9,45 (s, 1H) 9,73 (s, 1H)
58		N-1H-indazol-6-yl-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina	367	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,23 (d, J = 6,82 Hz, 6H) 3,54 (quin, J = 6,82 Hz, 1H) 7,08 (d, J = 5,05 Hz, 1H) 7,14 - 7,23 (m, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,82 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,99 - 8,11 (m, 3H) 8,60 (d, J = 5,05 Hz, 1H) 9,06 (s, 1H) 9,71 (s a, 1H) 13,02 (s, 1H)
59		N-1,3-benzotiazol-5-yl-6-(etilsulfonil)-4-quinolinamina	370	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,19 (t, 3H) 3,50 (c, J = 7,33 Hz, 2H) 7,00 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 7,63 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H) 8,18 - 8,28 (m, 2H) 8,35 - 8,47 (m, 2H) 8,62 (d, J = 6,82 Hz, 1H) 9,41 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 9,55 (s, 1H) 11,54 (s a, 1H) 14,56 (s a, 1H)

(continuación)

El. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
60		6-(etilsulfonil)-N-1H-indazol-6-il-4-quinolinamina	353	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,19 (t, J = 7,33 Hz, 3H) 3,49 (c, J = 7,33 Hz, 2H) 6,98 (d, J = 6,82 Hz, 1H) 7,22 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1H) 7,67 (s, 1H) 7,98 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,15 - 8,23 (m, 2H) 8,40 (d, J = 9,09 Hz, 1H) 8,60 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 9,37 (s, 1H) 11,43 (s a, 1H)
61		6-({[6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinil]amino}-1H-indazol-5-carboxamida	410	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,25 (d, J = 6,82 Hz, 6H) 3,60 (dt, J = 13,58, 6,73 Hz, 1H) 6,76 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 7,49 (s a, 1H) 7,74 (s, 1H) 8,11 (s a, 1H) 8,21 (d, J = 8,84 Hz, 1H) 8,27 - 8,41 (m, 3H) 8,57 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 9,26 (s, 1H) 11,83 (s a, 1H) 13,51 (s a, 1H) 14,42 (s a, 1H)
62		6-[(1-metiletil) sulfonil]-N-(7-metil-1H-indazol-6-il)-4-quinolinamina	381	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,27 (d, J = 6,82 Hz, 6H) 2,43 (s, 3H) 3,56 - 3,68 (m, 1H) 6,42 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,81 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,13 - 8,24 (m, 2H) 8,38 (dd, J = 8,84, 1,52 Hz, 1H) 8,53 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 9,40 (s, 1H) 11,44 (s a, 1H) 13,49 (s, 1H)
63		N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-[(1-metiletil) sulfonil]-4-quinolinamina	391, 393	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 1,22 (d, J = 6,84 Hz, 6H) 3,49 - 3,57 (m, 1H) 3,87 (s, 3H) 6,97 - 7,04 (m, 1H) 7,10 - 7,20 (m, 2H) 7,46 (d, J = 8,30 Hz, 1H) 8,01 - 8,11 (m, 2H) 8,62 (d, J = 5,13 Hz, 1H) 9,00 (s, 1H) 9,55 (s a, 1H)
64		6-({[6-[(1-metiletil) sulfonil]-4-quinolinil] amino}-1H-indazol-5-carbonitrilo	392	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,26 (d, J = 6,57 Hz, 6H) 3,61 (m, 1H) 6,61 - 6,78 (m, 1H) 7,81 - 7,94 (m, 1H) 8,14 - 8,27 (m, 1H) 8,29 - 8,45 (m, 2H) 8,59 - 8,74 (m, 2H) 9,30 (s, 1H) 13,81 (s a, 1H)

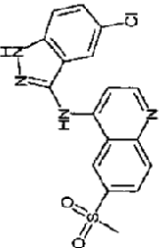
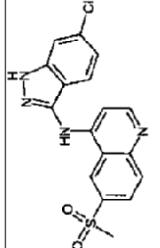
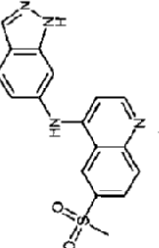
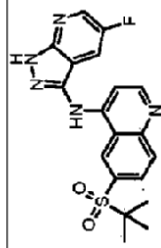
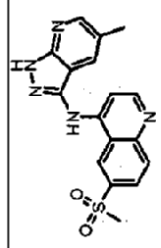
(continuación)

El. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
65		N-(1H-indazol-3-yl)-6-[(1-metiletil) sulfonil]-4-quinolinamina	367	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,27 (d, J = 6,57 Hz, 6H) 3,62 (dt, J = 13,58, 6,73 Hz, 1H) 7,23 (t, J = 7,45 Hz, 1H) 7,38 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 7,50 (t, J = 7,33 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,82 (d, J = 8,34 Hz, 1H) 8,21 (d, J = 9,09 Hz, 1H) 8,38 (dd, J = 8,84, 1,52 Hz, 1H) 8,73 (d, J = 6,82 Hz, 1H) 9,50 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 11,61 (s a, 1H) 13,35 (s, 1H)
66		6-[(1-metiletil) sulfonil]-N-[5-(metiloxi)-1H-indazol-3-yl]-4-quinolinamina	397	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,27 (d, J = 6,82 Hz, 6H) 3,62 (dt, J = 13,64, 6,82 Hz, 1H) 3,76 (s, 3H) 7,08 - 7,18 (m, 3H) 7,57 (d, J = 9,85 Hz, 1H) 8,21 (d, J = 8,84 Hz, 1H) 8,39 (dd, J = 8,97, 1,64 Hz, 1H) 8,69 (d, J = 6,82 Hz, 1H) 9,48 (s, 1H) 11,66 (s a, 1H) 13,27 (s, 1H)
67		N-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-6-[(1-metiletil) sulfonil]-4-quinolinamina	385	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,25 (d, 6H) 3,57 (quin, J = 6,82 Hz, 1H) 7,27 - 7,41 (m, 2H) 7,53 - 7,64 (m, 2H) 8,00 - 8,13 (m, 2H) 8,65 (d, J = 5,31 Hz, 1H) 9,22 (s, 1H) 9,89 (s, 1H) 12,98 (s, 1H)
68		N-(3-metil-1H-indazol-6-yl)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	353	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 2,54 (s, 3H) 3,35-3,39 (m, 3H) 6,94 (d, J = 7,08 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 7,56 (s, 1H) 7,91 (d, J = 8,30 Hz, 1H) 8,17 (d, J = 9,03 Hz, 1H) 8,45 (d, J = 9,03 Hz, 1H) 8,59 (d, J = 7,08 Hz, 1H) 9,39 (s, 1H) 11,37 (s a, 2H) 12,84 (s a, 1H)
69		N-(4-cloro-3-(metiloxi)fenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	363, 365	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 3,37 (s, 3H) 3,89 (s, 3H) 7,01 - 7,12 (m, 2H) 7,27 (s, 1H) 7,61 (d, J = 8,30 Hz, 1H) 8,16 (d, J = 9,03 Hz, 1H) 8,41 (d, J = 9,03 Hz, 1H) 8,63 (d, J = 6,59 Hz, 1H) 9,30 (s, 1H) 11,02 (s a, 1H)

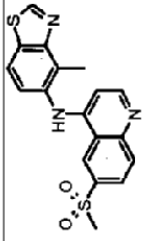
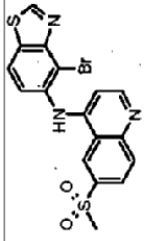
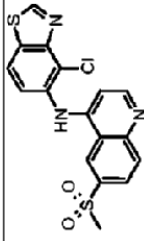
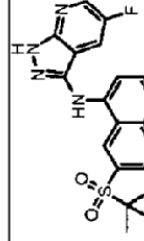
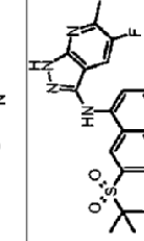
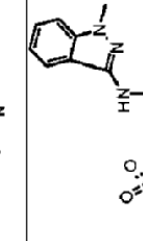
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
70		N-(3-fluoro-1H-indazol-6-yl)-6-(methylsulfonyl)-4-quinolinamina	357	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,45 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,07 - 8,18 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).
71		N-(4-cloro-1H-indazol-3-yl)-6-(methylsulfonyl)-4-quinolinamina	373	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,41 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,05 - 8,17 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H).
72		N-[5-(metiloxi)-1H-indazol-3-yl]-6-(methylsulfonyl)-4-quinolinamina	369	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,74 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,06 - 8,16 (m, 2H), 7,48 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).
73		N-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-6-(methylsulfonyl)-4-quinolinamina	357	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,94 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,06 - 8,17 (m, 2H), 7,56 - 7,64 (m, 2H), 7,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,33 (td, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H).

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
74		N-(5-cloro-1H-indazol-3-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	373	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 13,00 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,29 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,08 - 8,20 (m, 2H), 8,04 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H)
75		N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	373	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,94 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,29 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,08 - 8,18 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H)
76		N-1H-indazol-6-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	339	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 13,00 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 - 8,18 (m, 3H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H)
77		6-[(1,1-dimetiletil) sulfonil]-N-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-quinolinamina	400	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 14,16 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,75 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,72 - 8,74 (m, 1H), 8,31 - 8,42 (m, 2H), 8,23 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H)
78		N-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	354	RMN ¹ H (METANOL-d ₄) δ: 8,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,47 (s, 3H)

(continuación)

El. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
79		<i>N</i> -(4-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	370	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 9,61 (s a, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,10 - 8,19 (m, 2H), 8,03 - 8,09 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)
80		<i>N</i> -(4-bromo-1,3-benzotiazol-5-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	434	RMN ¹ H (METANOL-d4) δ: 9,43 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,18 - 8,30 (m, 2H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H)
81		<i>N</i> -(4-cloro-1,3-benzotiazol-5-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina	390	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 11,76 (s a, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H)
82		6-[(1,1-dimetiletil) sulfonil]- <i>N</i> -(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-quinolinamina	400	RMN ¹ H (METANOL-d4) δ: 9,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,59 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H)
83		6-[(1,1-dimetiletil) sulfonil]- <i>N</i> -(5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-quinolinamina	414	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 13,37 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 7,98 - 8,05 (m, 1H), 7,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 1,33 (s, 9H)
84		6-[(1-metiletil) sulfonil]- <i>N</i> -(1-metil-1H-indazol-3-il)-4-quinolinamina	381	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 14,97 (s a, 1H), 11,72 (s a, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,38 - 8,43 (m, 1H), 8,29 - 8,33 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 1H), 7,43 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,61 - 3,70 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H)

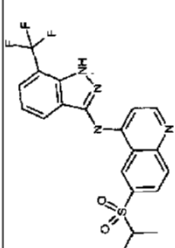
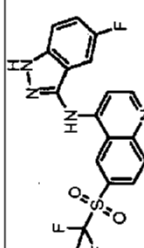
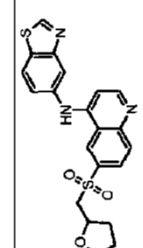
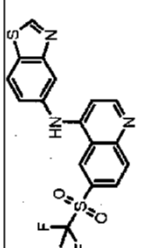
(continuación)

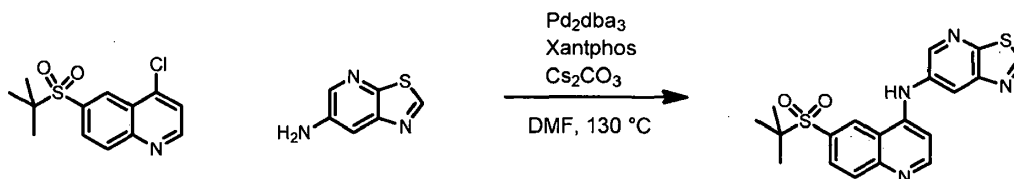
Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H)+	RMN
85		6-[(1,1-dimetileti) sulfoni]l-N-1H-indazol-6-il-4-quinolinamina	381	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 13,02 (s a, 1H), 9,73 (s a, 1H), 9,04 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 7,97 - 8,10 (m, 4H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 1,32 (s, 9H)
86		6-[(1,1-dimetileti) sulfoni]l-N-(3-fluoro-1H-indazol-6-il)-4-quinolinamina	399	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 12,60 (s a, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,59 - 8,67 (m, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 - 7,13 (m, 1H), 1,32 (s, 9H)
87		6-[(1,1-dimetileti) sulfoni]l-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-quinolinamina	395	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 12,58 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,96 - 8,09 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,32 (s, 9H)
88		6-[(1,1-dimetileti) sulfoni]l-N-1H-indazol-3-il-4-quinolinamina	381	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 12,87 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,98 - 8,12 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H)
89		6-[(1,1-dimetileti) sulfoni]l-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-quinolinamina	399	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 9,43 (s, 2H), 8,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H)

(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
90		N-[4-cloro-3-(metiloxifenil)-6-[(1,1-dimetiletil) sulfonil]-4-quinolinamina	405	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (s, 9H), 3,87 (s, 3H), 7,00 (dd, J = 8,6 Hz, 2H, 1H), 7,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,9 Hz, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,61 (s, 1H)
91		N-(3-fluoro-1H-indazol-6-il)-6-[(1-metiletil) sulfonil]-4-quinolinamina	385	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,07 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,49 - 3,59 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H)
92		6-[(1-metiletil) sulfonil]-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-quinolinamina	381	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,57 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,98 - 8,14 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,54 (dt, J = 13,5, 6,6 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H)
93		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(2-metil-tetrahidro-3-furanil) sulfonil]-4-quinolinamina (diastereómero individual)	426	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,72 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,05 - 8,15 (m, 3H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,15 - 4,28 (m, 2H), 3,98 (td, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 3,55 (c, J = 8,1 Hz, 1H), 2,17 - 2,36 (m, 1H), 2,03 (td, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 5,3 Hz, 3H)
94		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(2-metil-tetrahidro-3-furanil) sulfonil]-4-quinolinamina (diastereómero individual)	426	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,72 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 6,6, 2,5 Hz, 3H), 7,58 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,13 - 4,29 (m, 2H), 3,98 (td, J = 8,4, 3,4 Hz, 1H), 3,55 (c, J = 8,2 Hz, 1H), 2,27 (dd, J = 12,9, 6,3 Hz, 1H), 2,03 (dt, J = 7,8, 3,9 Hz, 1H), 1,52 (d, 3H)

(continuación)

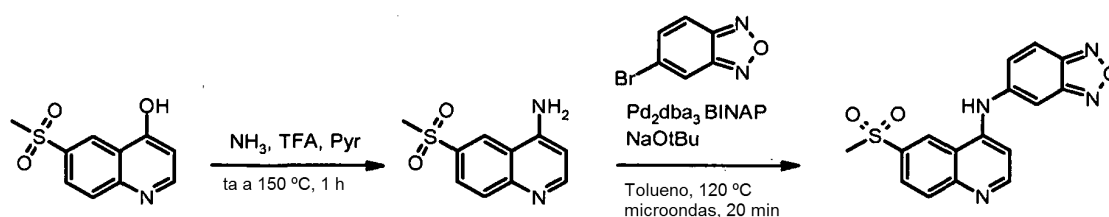
Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H)+	RMN
95		6-([(1-metiletil)sulfonil]-N-[7-(trifluorometil)-1H-indazol-3-il]-4-quinolinamina	435	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 13,39 (s a, 1H), 10,07 (s a, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,69 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,03 - 8,10 (m, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H)
96		N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-[(trifluorometil) sulfonil]-4-quinolinamina	411	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 13,06 (s a, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,54 - 9,64 (m, 1H), 8,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,17 - 8,27 (m, 2H), 7,53 - 7,65 (m, 2H), 7,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 9,3 Hz, 1H)
97		N-(6-(((tetrahidrofurano-2-il)metil)sulfonil)quinolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina	426	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 11,57 (s a, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,60 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,36 - 8,48 (m, 2H), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,16 - 4,31 (m, 1H), 3,70 - 3,83 (m, 2H), 3,44 - 3,64 (m, 2H), 1,95 - 2,10 (m, 1H), 1,71 - 1,88 (m, 2H), 1,55 - 1,70 (m, 1H)
98		4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-[(trifluorometil) sulfonil]quinolina	410	RMN ¹ H (METANOL-d4) δ: 9,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,50 - 8,59 (m, 2H), 8,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,20 - 8,29 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H)

Ejemplo 99**N-(6-(terc-butilsulfonyl)quinolin-4-il)thiazolo[5,4-b]piridin-6-amina**

En un vial se añadieron 4-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]quinolina (500 mg, 1,76 mmol), [1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-6-amina (320 mg, 2,11 mmol), Pd₂(dba)₃ (161 mg, 0,18 mmol), Xantphos (102 mg, 0,18 mmol) y carbonato de cesio (1,15 g, 3,52 mmol). El vial se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno tres veces antes de añadir DMF (18 ml) y la reacción se calentó a 130 °C durante 10 min mediante microondas. Después, se repartió entre 50 ml cada uno de agua y EtOAc. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. La concentración de fracciones deseadas proporcionó 362 mg (51 %) del producto deseado. RMN ¹H (DMSO-d₆) Desplazamiento: 9,83 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,03 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H); EM (m/z) 399 (M+H⁺).

El siguiente compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente.

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
100		6-[(1-metiletil)sulfonyl]-N-[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-6-il-4-quinolinamina	385	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,81 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 - 8,16 (m, 2H), 7,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,49 - 3,61 (m, 1H), 1,24 (d, 6H)

Ejemplo 101**N-2,1,3-Benzoxadiazol-5-il-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina**

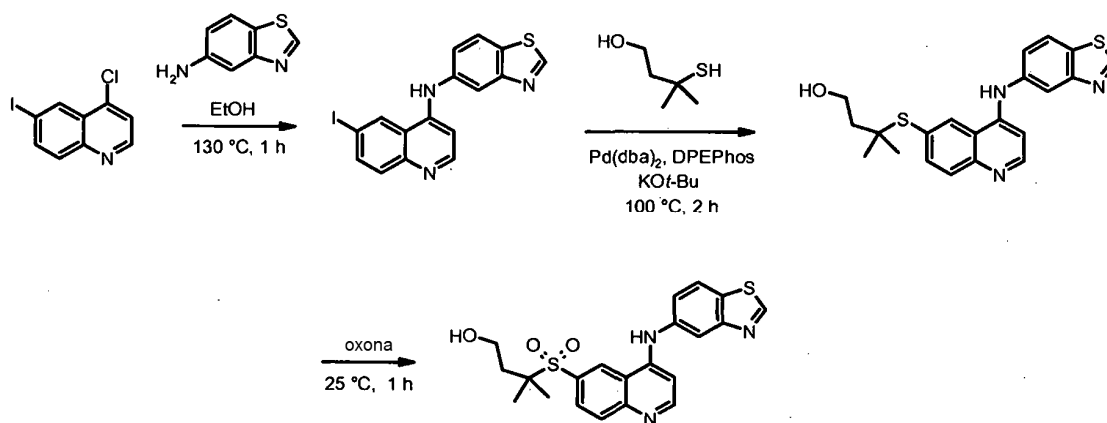
Etapa 1. Trifluorometanosulfonato de 6-(Metilsulfonyl)-4-quinolinilo: A una solución de 6-(metilsulfonyl)-4-quinolinol (500 mg, 2,24 mmol) en piridina (7 ml) se le añadió anhídrido triflico (1,4 ml, 6,72 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se agitó durante 5 minutos, se añadió amoníaco (44,8 ml, 22,4 mmol, 0,5 M en dioxano) y se calentó a 150 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto trifluorometanosulfonato de 6-(metilsulfonyl)-4-quinolinilo se disolvió en MeOH, se preabsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (cartucho de 40 g de gel de sílice RediSep sobre Isco CombiFlash, MeOH en DCM, 2 al 20 %). Las fracciones se agruparon y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se trituró con EtOAc, y la 6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina sólida de color amarillo claro se filtró y se secó al aire. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,47 (m, 2H), 8,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H); EM (m/z) 222,9 (M+H⁺).

Etapa 2. N-2,1,3-Benzoxadiazol-5-il-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina: En un vial se añadieron 6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina (50 mg, 0,225 mmol), 5-bromo-2,1,3-benzoxadiazol, Pd₂dba₃ (20,60 mg, 0,022 mmol), BINAP (14,01 mg, 0,022 mmol) y terc-butoxido sódico (43,2 mg, 0,450 mmol) que se purgó con nitrógeno. Después, se añadió tolueno (2250 µl) y las reacciones se calentaron a 120 °C durante 20 min a través de microondas. Después, se concentró, se disolvió de nuevo en DMSO, se filtró y se purificó por RP HPLC, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (11 mg, 14 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H),

8,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,23 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 3,38 (s, 3H); EM (m/z) 341,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 102

3-[[4-(1,3-Benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-3-metil-1-butanol



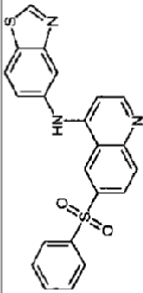
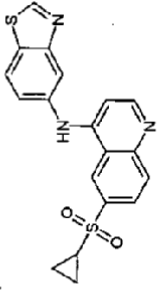
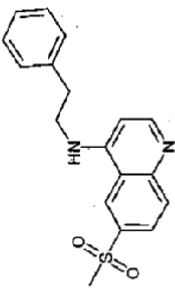
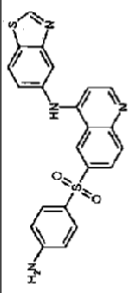
Etapa 1. N-1,3-Benzotiazol-5-il-6-yodo-4-quinolinamina: Una mezcla de 4-cloro-6-yodoquinolina (3,5 g, 12 mmol) y 1,3-benzotiazol-5-amina (1,8 g, 12 mmol) se calentó en EtOH (120 ml) a 130 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió éter dietílico (100 ml), y se filtró N-1,3-benzotiazol-5-il-6-yodo-4-quinolinamina y se secó, dando un sólido de color pardo (4,88 g, 88 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04-11,32 (m, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 1,52$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 7,07$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,84$, 1,77 Hz, 1H), 8,12-8,27 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,59$, 2,02 Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 7,07$ Hz, 1H); EM (m/z) 403,9 ($M+H^+$).

Etapa 2. 3-[[4-(1,3-Benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-3-metil-1-butanol: Una mezcla de N-1,3-benzotiazol-5-il-6-yodo-4-quinolinamina (400 mg, 0,99 mmol), 3-mercapto-3-metil-1-butanol (119 mg, 0,99 mmol), terc-butoxido potásico (223 mg, 1,98 mmol), (óxido-2,1-fenileno)bis-(difenilfosfina) (53,4 mg, 0,10 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (91 mg, 0,10 mmol) en 6,5 ml de DMF se calentaron a 100 °C en un vial cerrado herméticamente purgado con nitrógeno durante 2 h. La reacción se vertió en EtOAc y se lavó 2 veces con cloruro de amonio saturado y bicarbonato sódico saturado seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Isco CombiFlash, cartucho de 40 g de gel de sílice, EtOAc con respecto a 20:80 de mezcla de EtOAc:solución al 10 % de hidróxido de amonio en IPA), y el disolvente se retiró al vacío, dando 3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-3-metil-1-butanol (200 mg, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 5,31$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,59$, 2,27 Hz, 2H), 7,72 - 7,88 (m, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 5,31$ Hz, 1H), 4,01 (s, $J = 6,82$ Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,85 (t, $J = 6,82$ Hz, 2H), 1,33 (s, 6H); EM (m/z) 396,2 ($M+H^+$).

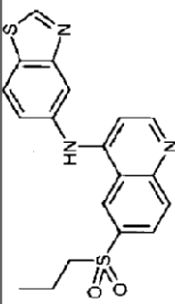
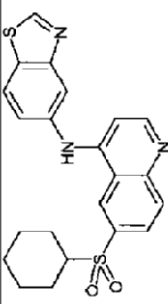
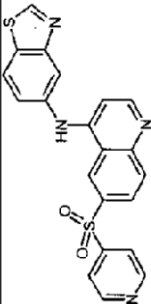
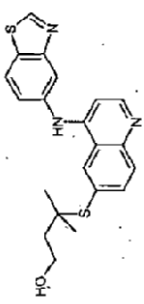
Etapa 3. 3-[[4-(1,3-Benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-3-metil-1-butanol: A una solución de 3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-3-metil-1-butanol (300 mg, 0,76 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió oxona (933 mg, 1,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en MeOH y se preabsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (cartucho de 40 g de gel de sílice RediSep en Isco CombiFlash, EtOAc con respecto a 20:80 de mezcla de EtOAc:solución al 10 % de hidróxido de amonio en IPA). Las fracciones se agruparon y el disolvente se retiró al vacío. El sólido de color amarillo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró, dando un sólido de color blanquecino de 3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-3-metil-1-butanol (324 mg, rendimiento del 68 %). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,27 - 9,45 (m, 1H), 8,94 - 9,14 (m, 1H), 8,50 - 8,62 (m, 1H), 8,16 - 8,28 (m, 1H), 8,05 - 8,16 (m, 4H), 7,56 - 7,73 (m, 1H), 6,99 - 7,18 (m, 1H), 3,43 - 3,60 (t, $J = 6,82$ Hz, 2H), 2,00 - 2,19 (t, $J = 6,82$ Hz, 2H), 1,44 (s, 6H); EM (m/z) 428,2 ($M+H^+$).

Como alternativa, el sulfóxido puede formarse usando únicamente 0,4 equivalentes de oxona. Puede usarse tetrahidrofurano o acetato de etilo en lugar de MeOH como codisolvente.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente usando la anilina y el tiol apropiados:

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
103		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(fenilsulfonil)-4-quinolinamina	418	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,11 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 8,09 - 8,17 (m, 3H), 7,99 - 8,09 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 5H), 7,07 (d, J = 5,31 Hz, 1H)
104		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(ciclopropil sulfonil)-4-quinolinamina	382	RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,43 (s, 1H), 9,31 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 8,44 - 8,55 (m, 3H), 8,35 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,07 Hz, 1H), 2,87 (ddd, J = 7,89, 4,74, 3,03 Hz, 1H), 1,35 - 1,52 (m, 2H), 1,11 - 1,27 (m, 2H)
105		6-(metilsulfonil)-N-(2-feniletil)-4-quinolinamina	327	RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,58 - 8,75 (m, 1H), 8,34 - 8,44 (m, 1H), 8,15 - 8,24 (m, 1H), 7,98 - 8,12 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,58 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 2,02 Hz, 3H), 6,48 - 6,67 (m, 1H), 5,40 - 5,74 (m, 1H), 3,61 - 3,78 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,12 (d, J = 7,33 Hz, 2H)
106		tetraclorhidrato de 6-[(4-aminofenil)sulfonil]-N-1,3-benzotiazol-5-il-4-quinolinamina	433	RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,43 - 9,57 (m, 1H), 9,32 - 9,43 (m, 1H), 8,41 - 8,52 (m, 2H), 8,32 - 8,41 (m, 1H), 8,20 - 8,32 (m, 1H), 8,01 - 8,11 (m, 1H), 7,82 - 7,94 (m, 2H), 7,62 - 7,72 (m, 1H), 6,97 - 7,09 (m, 1H), 6,85 - 6,97 (m, 2H)

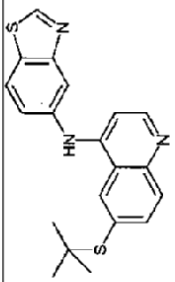
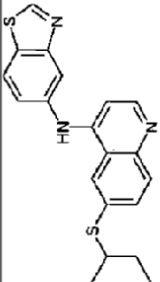
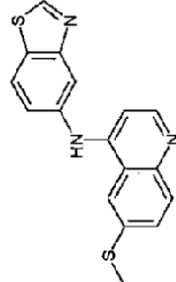
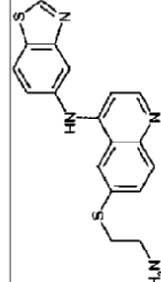
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
107		bis(trifluoroacetato) de 5-[[6-(propilsulfoni)-4-quinolinil] amonio]-1,3-benzotiazol-3-ilo	384	RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,43 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,07 Hz, 1H), 8,43 - 8,49 (m, 2H), 8,32 - 8,42 (m, 1H), 8,24 - 8,32 (m, 1H), 8,11 - 8,24 (m, 1H), 7,53 - 7,94 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 3,36 - 3,51 (m, 2H), 1,63 - 1,89 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,45 Hz, 3H)
108		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(ciclohexilsulfoni)-4-quinolinamina	424	RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,11 (s, 1H), 8,62 - 8,79 (m, 2H), 8,20 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 8,01 - 8,10 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 2,92 - 3,10 (m, 1H), 2,08 (d, J = 11,87 Hz, 2H), 1,85 (sa, 2H), 1,45 (sa, 2H), 1,02 - 1,41 (m, 3H), 0,68 - 1,02 (m, 1H)
109		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(4-piridinilsulfoni)-4-quinolinamina	419	RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,12 (s, 1H), 8,81 - 8,92 (m, 3H), 8,68 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 8,01 - 8,11 (m, 2H), 7,81 - 7,89 (m, 2H), 7,41 - 7,52 (m, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 1H), 7,09 (d, J = 5,56 Hz, 1H)
110		3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-3-metil-1-butanol	396	RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,08 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 2H), 7,72 - 7,88 (m, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 1H), 7,05 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 4,01 (s, J = 6,82 Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,85 (t, J = 6,82 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H)

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
111		N-1,3-benzotiazol-5-yl-6-(ethylsulfonyl)-4-quinolinamina	370	RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,12 (s, 2H), 8,65 - 8,76 (m, 2H), 8,19 - 8,28 (m, 1H), 8,14 - 8,19 (m, 1H), 8,09 - 8,14 (m, 1H), 8,03 - 8,09 (m, 1H), 7,41 - 7,53 (m, 1H), 7,08 - 7,15 (m, 1H), 3,16 - 3,35 (m, 2H), 1,36 (s, 3H)
112		3-[(4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-6-quinolinil)sulfonyl]-1-propanol	400	RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,00 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 4H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 3,12 - 3,21 (m, 4H), 2,95 (d, J = 7,33 Hz, 2H)
113		4-[(4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-6-quinolinil)sulfonyl]-1-butanol	414	RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,33 (s, 1H), 9,06 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,49 - 8,61 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 2H), 8,07 - 8,13 (m, 4H), 7,61 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,81 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 3,35 - 3,44 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,60 - 1,71 (m, 2H)
114		2-[(4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-6-quinolinil)sulfonyl]etanol	386	RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,34 (s, 1H), 9,08 (d, J = 1,77 Hz, 2H), 8,55 (d, J = 5,56 Hz, 2H), 8,15 - 8,27 (m, 2H), 8,04 - 8,15 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,81 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,06 Hz, 2H)
115		N-1,3-benzotiazol-5-yl-6-[(1,1-dimetilil)sulfonyl]-4-quinolinamina	398	RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,10 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,56 Hz, 2H), 8,13 - 8,26 (m, 2H), 8,06 - 8,13 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,33 - 7,58 (m, 2H), 7,08 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H)

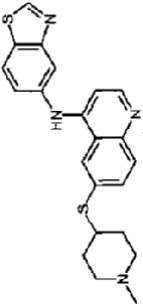
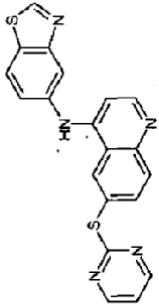
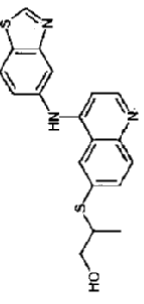
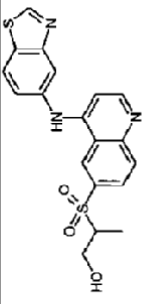
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
116		N-1,3-benzotiazol-5-yl-6-[(1,1-dimethylethyl)thio]-4-quinolinamina	366	RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,18 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H)
117		N-1,3-benzotiazol-5-yl-6-[(1-metilpropil)thio]-4-quinolinamina	366	RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,09 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 8,08 - 8,14 (m, 1H), 7,96 - 8,07 (m, 3H), 7,74 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,32 (sxt, J = 6,82 Hz, 1H), 1,67 - 1,80 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 1,05 (t, J = 7,33 Hz, 3H)
118		N-1,3-benzotiazol-5-yl-6-(etilthio)-4-quinolinamina	338	RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,08 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 10,61, 2,02 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,08 (c, J = 7,33 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,33 Hz, 3H)
119		6-[(2-aminoetil)thio]-N-1,3-benzotiazol-5-yl-4-quinolinamina	353	RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,30 - 9,35 (m, 1H), 8,41 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 8,35 - 8,38 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 8,04 - 8,09 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 6,82 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,82 Hz, 2H)

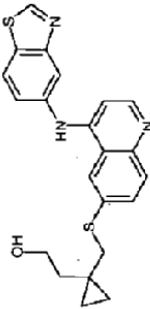
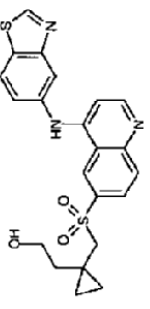
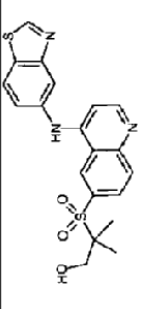
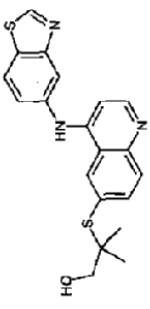
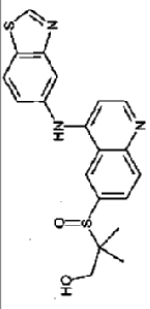
(continuación)

El. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
120		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(ciclopentilitio)-4-quinolinamina	378	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,06 - 9,12 (m, 1H), 8,57 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 3,54 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 6,64 - 6,83 (m, 1H), 3,71 - 3,83 (m, 1H), 2,03 - 2,19 (m, 2H), 1,75 - 1,96 (m, 2H), 1,62 - 1,76 (m, 4H)
121		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(ciclopentil sulfonil)-4-quinolinamina	410	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,79 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,84, 1,77 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,07 - 7,12 (m, 1H), 3,91 - 4,03 (m, 1H), 3,55 - 3,68 (m, 1H), 2,04 - 2,18 (m, 2H), 1,84 - 1,93 (m, 3H), 1,69 - 1,81 (m, 1H), 1,47 - 1,68 (m, 1H)
122		3-((4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-quinolinil)tio)-3-metil-1-butanol	379	RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,55 - 8,66 (m, 1H), 8,43 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 8,02 - 8,10 (m, 1H), 7,80 - 7,88 (m, 5H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 10,36, 1,77 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 1,84 (t, J = 7,58 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,06 Hz, 1H)
123		3-((4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-quinolinil)sulfonil)-3-metil-1-butanol	411	RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,95 - 9,06 (m, 1H), 8,54 (d, J = 5,81 Hz, 1H), 8,02 - 8,17 (m, 3H), 7,82 - 7,95 (m, 1H), 7,48 - 7,70 (m, 1H), 7,25 (d, J = 10,36 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,81 Hz, 1H), 5,43 - 5,50 (m, 1H), 3,76 (t, J = 7,07 Hz, 2H), 2,03 (t, J = 7,07 Hz, 2H), 1,44 (s, 6H)

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
124		N-1,3-benzotiazol-5-yl-6-[(1-metil-4-piperidinil)tio]-4-quinolinamina	407	RMN ¹ H (Cloroformo-d) δ 9,09 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,11 - 3,26 (m, 1H), 2,82 (s a, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,92 - 2,16 (m, 3H), 1,65 - 1,84 (m, 2H), 1,17 - 1,25 (m, 1H)
125		N-1,3-benzotiazol-5-yl-6-(2-pirimidinil)tio)-4-quinolinamina	388	RMN ¹ H (Cloroformo-d) δ 9,08 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 - 8,11 (m, 2H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 4,8 Hz, 1H)
126		2-[(4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-6-quinolinil)tio]-1-propanol	368	RMN ¹ H (Cloroformo-d) δ 9,08 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,06 - 8,09 (m, 1H), 7,92 - 8,02 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,18 (s a, 1H), 7,03 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,65 (spt, J = 5,6 Hz, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
127		2-[(4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-6-quinolinil)sulfonil]-1-propanol	401	RMN ¹ H (Cloroformo-d) δ 9,12 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,64 - 8,69 (m, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,14 - 8,19 (m, 1H), 8,11 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (s a, 1H), 7,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,00 - 4,10 (m, 1H), 3,86 - 4,00 (m, 1H), 3,37 - 3,53 (m, 1H), 1,33 - 1,42 (m, J = 7,1 Hz, 3H)

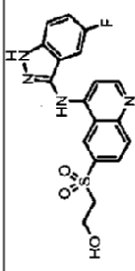
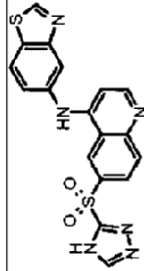
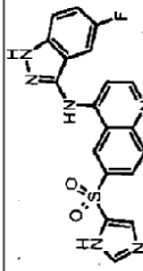
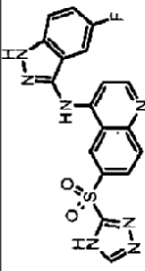
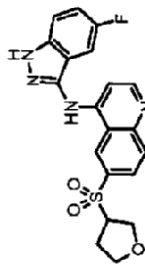
(continuación)

El. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
128		2-[1-({[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio} metil)ciclopropil] etanol	408	RMN ¹ H (Cloroformo-d) δ 9,05 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,05 - 8,14 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,23 (s, 2H), 1,78 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,51 - 0,58 (m, 2H), 0,43 - 0,49 (m, 2H)
129		2-[1-({[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil} metil)ciclopropil] etanol	440	RMN ¹ H (Metanol-d4) δ 9,33 - 9,38 (m, 1H), 9,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,19 - 8,25 (m, 1H), 8,15 - 8,18 (m, 1H), 8,06 - 8,15 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,39 - 3,44 (m, 2H), -1,81 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,30 - 1,36 (m, 1H), 0,36 - 0,51 (m, 4H)
130		2-{{[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil}-2-metil-1-propanol	414	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,70 - 9,80 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,99 - 9,08 (m, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 - 8,05 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,07 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H)
131		2-{{[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio}-2-metil-1-propanol	382	RMN ¹ H (Cloroformo-d) δ 9,09 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,20 - 8,25 (m, 1H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 - 8,06 (m, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 1,31 (s, 6H)
132		2-{{[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil}-2-metil-1-propanol	398	RMN ¹ H (Cloroformo-d) δ 9,07 - 9,12 (m, 1H), 8,67 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,48 - 8,55 (m, 1H), 8,12 - 8,19 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,75 - 3,99 (m, 2H), 1,38 (s, 6H)

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
133		2-((4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-quinolinyl)sulfonyl)-2-metil-1-propanol	397	RMN ¹ H (Metanol-d4) δ 8,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,02 - 8,11 (m, 2H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,25 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 1,40 (s, 6H)
134		2-((4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-6-quinolinil)tio)-2-metilpropanoato de metilo	410	RMN ¹ H (Cloroformo-d) δ 9,08 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,17 - 8,24 (m, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 - 8,07 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,55 (s, 6H)
135		2-((4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-6-quinolinil)sulfonyl)-2-metilpropanoato de metilo	442	RMN ¹ H (Cloroformo-d) δ 9,12 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,57 - 8,64 (m, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,14 - 8,17 (m, 1H), 7,99 - 8,10 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,08 - 7,19 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,71 (s, 6H)
136		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-((1,1-dimeti-3-(metiloxi)propil) tio)-4-quinolinamina	410	RMN ¹ H (Cloroformo-d) δ 8,99 (s, 1H), 8,74 - 8,88 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H)
137		N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)-4-quinolinamina	427	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 12,95 - 13,03 (m, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,03 - 8,15 (m, 2H), 7,54 - 7,66 (m, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 11,2, 3,7 Hz, 2H), 3,64 (cd, J = 8,0, 3,7 Hz, 1H), 3,21 - 3,43 (m, 2H), 1,80 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,65 (cd, J = 12,3, 4,6 Hz, 2H)

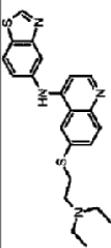
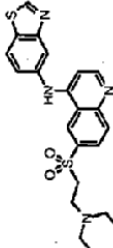
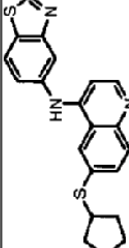
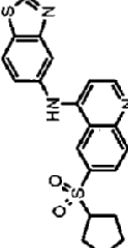
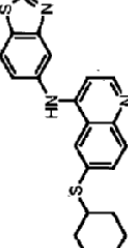
(continuación)

El. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
138		2-((4-((5-fluoro-1H-indazol-3-yl)amino)-6-quinolinyl)sulfonyl)ethanol	387	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 12,94 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,03 - 8,14 (m, 2H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 7,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,77 (c, J = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (t, 2H)
139		N-1,3-benzotriazol-S-yl-6-(1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonyl)-4-quinolinamina	409	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 9,75 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 - 8,07 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (d, 1H)
140		N-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-6-(1H-imidazol-4-ylsulfonyl)-4-quinolinamina	409	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 12,96 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,55 - 7,69 (m, 2H), 7,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,27 - 7,39 (m, 3H)
141		N-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-6-(1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonyl)-4-quinolinamina	410	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 12,93 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,54 - 7,67 (m, 3H), 7,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H)
142		N-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-6-(tetrahydro-3-furanisulfonyl)-4-quinolinamina*	413	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,98 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,54 - 7,65 (m, 2H), 7,26 - 7,42 (m, 2H), 4,31 (dt, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 10,1, 4,5 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 10,1, 8,1 Hz, 1H), 3,76 - 3,85 (m, 1H), 3,61 - 3,73 (m, 1H), 2,28 (dt, J = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 2,19 (dt, 1H)

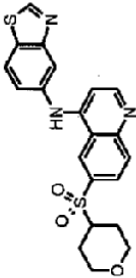
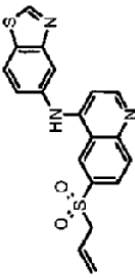
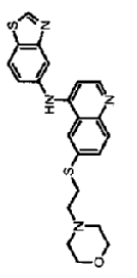
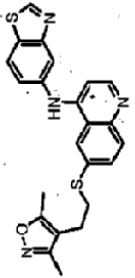
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
143		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(2-metiltetrahidro-3-furanil)sulfonyl]-4-quinolinamina (mezcla diastereomérica)	426	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,12 (s, 1H), 8,68 - 8,76 (m, 2H), 8,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,08 - 8,17 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,76 (m, 1H), 7,47 (dt, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,86 (c, J = 8,1 Hz, 1H), 3,71 (m, 2H), 2,40 - 2,54 (m, 2H), 1,69 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
144		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(2-(metilox)etil)sulfonyl]-4-quinolinamina	400	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,12 (s, 1H), 8,76 - 8,85 (m, 1H), 8,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H)
145		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(metilitio)-4-quinolinamina	324	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 11,02 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,44 - 8,53 (m, 2H), 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 - 8,27 (m, 1H), 7,94 - 7,99 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H)
146		2-[(4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil)etanol	354	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 9,43 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99 - 8,05 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,65 (td, J = 6,6, 5,8 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
147		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(diethylamino)etil] tio]-4-quinolinamina	409	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,09 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 - 8,04 (m, 2H), 7,93 - 7,98 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,05 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,10 - 3,25 (m, 2H), 2,75 - 2,84 (m, 2H), 2,62 (c, J = 7,1 Hz, 4H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 6H)
148		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(diethylamino)etil] sulfonil]-4-quinolinamina	441	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,12 (s, 1H), 8,58 - 8,77 (m, 2H), 8,19 - 8,25 (m, 1H), 8,15 - 8,17 (m, 1H), 8,12 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 7,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,40 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,48 (c, J = 7,3 Hz, 4H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 6H)
149		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(3-furanil)tio]-4-quinolinamina (racémica)	380	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,09 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 - 8,04 (m, 1H), 7,99 - 8,01 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,08 - 4,17 (m, 1H), 3,84 - 4,08 (m, 3H), 3,69 - 3,81 (m, 1H), 2,44 (s a, 1H), 2,27 - 2,42 (m, 1H), 1,92 - 2,05 (m, 1H)
150		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(3-furanilsulfonil)-4-quinolinamina (racémica)	412	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,11 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,29 (s a, 1H), 3,91 - 4,06 (m, 3H), 3,79 - 3,90 (m, 1H), 2,43 - 2,55 (m, 1H), 2,18 - 2,32 (m, 1H)
151		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(2H-piran4-il)tio]-4-quinolinamina	394	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,09 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,06 - 8,17 (m, 2H), 7,93 - 8,06 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,98 (s a, 1H), 4,00 (dt, J = 11,6, 3,5 Hz, 2H), 3,44 (m, 3H), 1,95 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,71 - 1,81 (m, 2H)

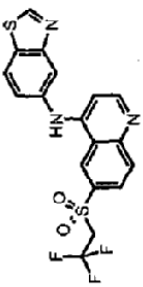
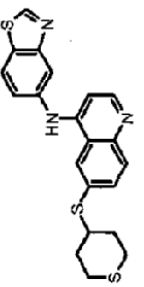
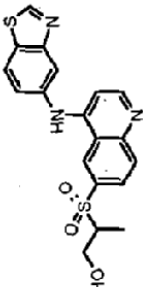
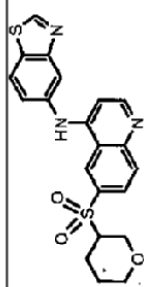
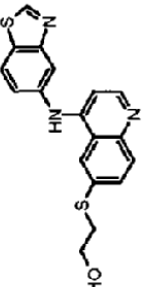
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
152		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilsulfoni)-4-quinolinamina	426	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,11 (s, 1H), 8,63 - 8,76 (m, 2H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 - 8,09 (m, 2H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 14,7, 3,0 Hz, 2H), 3,92 - 4,02 (m, 2H), 3,67 - 3,68 (m, 1H), 3,33 (td, J = 11,6, 2,5 Hz, 2H), 1,79-1,95 (m, 2H)
153		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(2-propen-1-ilsulfoni)-4-quinolinamina	382	RMN ¹ H (METANOL-d4) δ: 9,33 (s, 1H), 9,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 - 8,22 (m, 4H), 7,60 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,97 (m, 1H), 5,35 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,3 Hz, 2H)
154		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-([2-(4-morfolinil) etil]tio)-4-quinolinamina	423	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,09 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,64 - 3,79 (m, 4H), 2,81 - 2,93 (m, 2H), 2,64 - 2,75 (m, 2H), 2,44 - 2,57 (m, 4H)
155		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-([2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil) etil]tio)-4-quinolinamina	433	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,07 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)

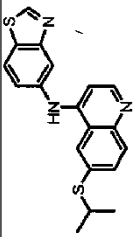
(continuación)

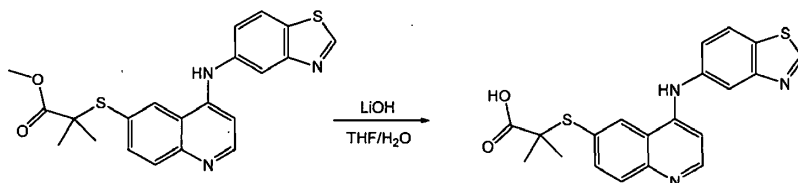
Ej. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
156		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)etil] sulfonil]-4-quinolinamina	465	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,09 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,52 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H)
157		N-(6-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)quinolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina	439	RMN ¹ H (METANOL-d4) δ: 9,44 (s, 1H), 9,27 - 9,34 (m, 1H), 8,53 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,60 - 3,74 (m, 3H), 2,97 - 3,11 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,28 - 2,41 (m, 2H), 2,01 - 2,15 (m, 2H)
158		4-((4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil)tio)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo	493	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,08 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,08 - 8,14 (m, 2H), 7,98 - 8,05 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,85 (s a, 1H), 3,90 - 4,09 (m, 2H), 3,49 - 3,60 (m, 2H), 3,24 - 3,39 (m, 1H), 2,94 - 3,00 (m, 2H), 1,92 - 2,02 (m, 2H), 1,39 - 1,51 (m, 9H)
159		4-((4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil)sulfonil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo	525	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,12 (s, 1H), 8,67 - 8,76 (m, 1H), 8,60 - 8,66 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13 - 8,16 (m, 1H), 8,02 - 8,08 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,18 - 4,31 (m, 2H), 3,47 - 3,56 (m, 1H), 2,59 - 2,76 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,57 - 1,74 (m, 3H), 1,39 - 1,47 (m, 9H)
160		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-4-quinolinamina	392	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,09 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 2H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,55 (c, J = 9,6 Hz, 2H), 1,87 (s, 1H)

(continuación)

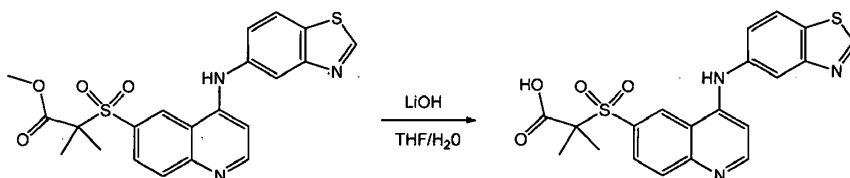
Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
161		N-1,3-benzotiazol-5-yl-6-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonyl]-4-quinolinamina	424	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,12 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,14 - 8,19 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 - 8,08 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,06 (c, J = 9,1 Hz, 2H)
162		N-1,3-benzotiazol-5-yl-6-(2H-tiopiran-4-iltio)-4-quinolinamina	410	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,09 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,06 - 8,16 (m, 2H), 7,95 - 8,05 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 1H), 7,05 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,71 - 2,82 (m, 2H), 2,58 - 2,69 (m, 2H), 2,25 - 2,35 (m, 2H), 1,72 - 1,93 (m, 3H)
163		2-[(4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil)sulfinil] etanol	400	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,12 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,64 - 8,70 (m, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,14 - 8,17 (m, 1H), 8,11 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,14 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 12,6, 3,5 Hz, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 1H), 1,36 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
164		N-(6-((tetrahydro-2H-piran-3-il)sulfonyl)quinolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (cada enantiómero (R) y (S) aislado)	426	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,10 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11-8,18 (m, 1H), 8,00 - 8,08 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,53-3,63 (m, J = 10,6, 10,6 Hz, 1H), 3,22 - 3,44 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 1H), 1,52-1,94 (m, 3H)
165		2-[(4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio] etanol	354	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ: 9,43 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,29 - 8,36 (m, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,99 - 8,05 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

(continuación)

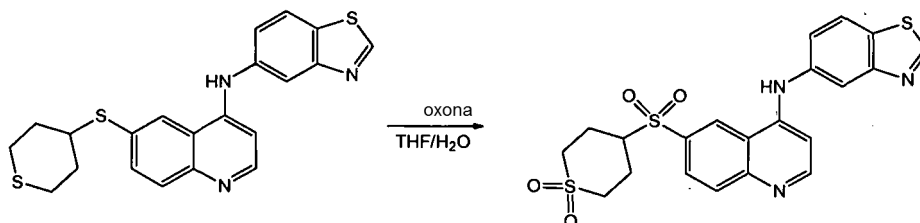
Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
166		<i>N</i> -1,3-benzotiazol-5-yl-6-[(1-metylethyl)thio]-4-quinolinamina	352	NA
*El acoplamiento tiol a N-(5-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-3-yl)-6-yodo-4-quinolinamina se hizo usando las condiciones que se han descrito en la preparación 2.				

Ejemplo 167**Ácido 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-2-metilpropanoico**

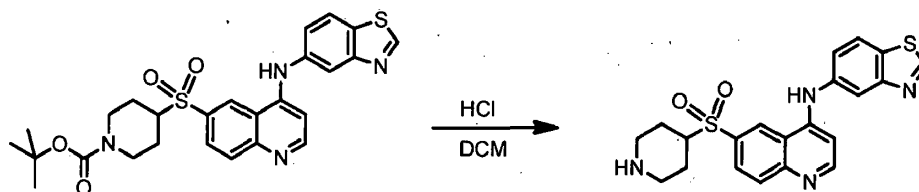
A una solución de 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-2-metilpropanoato de metilo (20 mg, 0,049 mmol) en 0,5 ml de THF se le añadió LiOH (2,34 mg, 0,098 mmol) en 0,2 ml de agua. Después de agitar durante 1 h a 65 °C, la fase orgánica se concentró a sequedad, dando ácido 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-2-metilpropanoico en forma de un sólido de color pardo (19 mg, rendimiento del 98 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 9,28 - 9,40 (m, 1H), 9,15 - 9,27 (m, 1H), 8,51 - 8,55 (m, 1H), 8,42 - 8,51 (m, 2H), 7,71 - 7,77 (m, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 2H), 7,55 - 7,60 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 1,29 (s, 6H). EM (m/z) 396,2 (M+H⁺).

Ejemplo 168**Ácido 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-metilpropanoico**

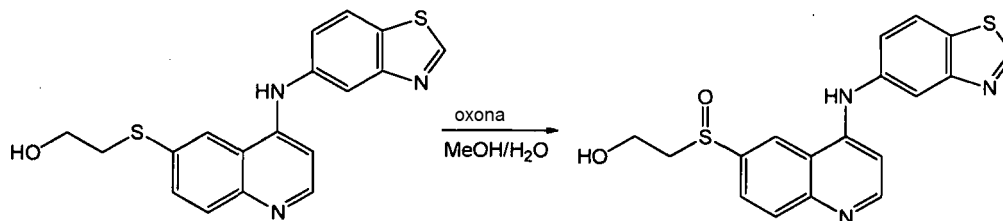
Una mezcla de 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-metilpropanoato de metilo (274 mg, 0,62 mmol) y LiOH (44,3 mg, 1,86 mmol) se calentó con 6 ml de THF y 1 ml de agua a 50 °C durante 5 h. Se añadieron agua, MeOH y DMF (1 ml cada vez), y parte del sólido inorgánico se retiró por filtración. El filtrado resultante se purificó por HPLC de fase inversa (TFA al 0,1 %/MeCN del 8 al 60 % en agua, 30 x 150 mm columna Sunfire 5 µm OBD C₁₈). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron al vacío, proporcionando ácido 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-metilpropanoico (265 mg, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 9,40 - 9,47 (m, 1H), 9,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 1,71 (s, 6H). EM (m/z) 328,3 (M+H⁺).

Ejemplo 169**N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)sulfonil]-4-quinolinamina**

Una mezcla de N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-iltio)-4-quinolinamina (21,5 mg, 0,052 mmol) y oxona (97 mg, 0,16 mmol) se agitó en 4,5 ml de THF y 0,75 ml de agua durante 4 d. La reacción se concentró a sequedad, y el residuo se disolvió en 4 ml de MeCN. El residuo se purificó a través de HPLC de fase inversa Gilson (TFA al 0,1 % del 6 % al 60 % en MeCN en TFA al 0,1 % en agua; columna 5 µm 30 x 150 mm Waters Sunfire). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a sequedad, proporcionando N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)sulfonil]-4-quinolinamina (9 mg, rendimiento del 36,2 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 9,79 (s, 1H), 9,33 - 9,57 (m, 1H), 8,95 - 9,21 (m, 1H), 8,54 - 8,71 (m, 1H), 8,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 - 8,15 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,28 - 3,40 (m, 1H), 2,29 - 2,42 (m, 1H), 1,92 - 2,14 (m, 4H), 1,04 - 1,34 (m, 4H). EM (m/z) 474,1 (M+H⁺).

Ejemplo 170**N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(4-piperidinilsulfonyl)-4-quinolinamina**

A una mezcla de 4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonyl]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (105 mg, 0,200 mmol) en DCM se le añadió HCl (0,15 ml, 4 N en dioxano), y se dejó la mezcla en agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se basificó con bicarbonato sódico sat. y se concentró a sequedad. La mezcla resultante se disolvió en 1 ml de MeOH/MeCN y se purificó a través de HPLC de fase inversa Gilson (TFA al 0,1 % del 6 % al 60 % en MeCN en TFA al 0,1 % en agua; columna 5 μ m 30 x 150 μ m Waters Sunfire). Las fracciones agrupadas se repartieron entre EtOAc y bicarbonato sódico sat., la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y después se secaron sobre MgSO₄. Después de la evaporación al vacío, se aisló N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(4-piperidinilsulfonyl)-4-quinolinamina (19,6 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ : 9,09 (s, 1H), 8,67 - 8,72 (m, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,02 - 8,09 (m, 2H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,11 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,10 - 3,22 (m, 3H), 2,86 - 2,98 (m, 1H), 2,45 - 2,63 (m, 2H), 2,19 - 2,28 (m, 1H), 1,97 - 2,05 (m, 2H). EM (m/z) 425,1 (M+H⁺).

Ejemplo 171**2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfinil]etanol**

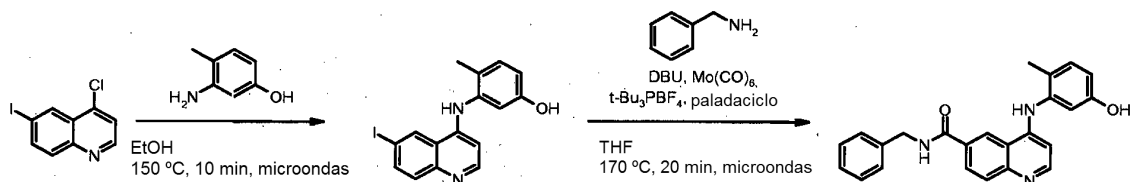
Una solución de 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]etanol (20 mg, 0,057 mmol) en 5,1 ml de MeOH se agitó antes de añadir oxona (17,4 mg, 0,028 mmol) en 0,51 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de verterla en bicarbonato sódico sat. y EtOAc. La fase acuosa se extrajo de nuevo, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración al vacío, el producto se cristalizó en 1:1 de MeOH:MeCN y se filtró, dando 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfinil]etanol (13,5 mg, rendimiento del 64,6 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ : 9,11 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,13 - 8,18 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,12 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,31 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,22 (m, 2H). EM (m/z) 370,1 (M+H⁺).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente. Puede usarse THF o EtOAc en lugar de MeOH como codisolvente.

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
172		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(metilsulfinil)-4-quinolinamina (cada enantiómero aislado)	340	RMN ¹ H (CLOROFORMO- <i>d</i>) δ : 9,10 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H)

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
173		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metiletil)sulfinil]-4-quinolinamina	368	RMN ¹ H (CLOROFORMO-d) δ: 9,10 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,50 - 8,55 (m, 1H), 8,14 - 8,18 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,60 (spt, J = 7,1 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 7,1 Hz, 6H)

Ejemplo 174**4-[(5-Hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-(fenilmetil)-6-quinolinacarboxamida**

Etapa 1. 3-[(6-Yodo-4-quinolinil)amino]-4-metilfenol: Se cerraron herméticamente 4-cloro-6-yodoquinolina (1,3 g, 4,5 mmol) y 3-amino-4-metilfenol (0,55 g, 4,5 mmol) en etanol (6,9 ml) en un vial para microondas y se calentó a 150 °C durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado sólido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico, dando 3-[(6-yodo-4-quinolinil)amino]-4-metilfenol. EM (m/z) 377,0 (M+H⁺).

Etapa 2. 4-[(5-Hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-(fenilmetil)-6-quinolinacarboxamida: En un vial para microondas que contenía 3-[(6-yodo-4-quinolinil)amino]-4-metilfenol (0,53 g, 0,14 mmol), trans-di(μ-acetato)bis[0-(di-o-tolil-fosfino)bencil]dipaladio (II) (3 mg, 3 μmol), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfinonio (2 mg, 7 μmol) y molibdeno hexacarbonilo (0,37 g, 0,14 mmol) se añadieron THF (0,56 ml), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (64 μl, 0,42 mmol) y bencilamina (46 μl, 0,42 mmol). La mezcla resultante se cerró herméticamente en un vial para microondas y calentó a 170 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE y se purificó por HPLC de fase inversa, dando 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-(fenilmetil)-6-quinolinacarboxamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,07 (s, 3H) 4,58 (d, J = 5,79 Hz, 2H) 6,32 (d, J = 7,05 Hz, 1H) 6,74 (d, J = 2,52 Hz, 1H) 6,84 (dd, J = 8,31, 2,52 Hz, 1H) 7,22 - 7,31 (m, 2H) 7,32 - 7,43 (m, 4H) 8,03 (d, J = 8,81 Hz, 1H) 8,42 (dd, J = 8,81, 1,51 Hz, 1H) 8,51 (d, J = 7,05 Hz, 1H) 9,24 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 9,31 (t, J = 5,92 Hz, 1H) 10,95 (s, 1H) 14,12 - 14,39 (m, 1H); EM (m/z) 384,2 (M+H⁺).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente.

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
175		N-ciclohexil-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinacarboxamida	376	NA
176		4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[3-(4-morfolinil)propil]-6-quinolinacarboxamida	421	NA
177		4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-6-quinolinacarboxamida	392	NA
178		4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-(3-fenilpropil)-6-quinolinacarboxamida	412	NA
179		4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[(3R)-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]-6-quinolinacarboxamida	453	NA
180		4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[3-(metilfenil) amino]propil]-6-quinolinacarboxamida	441	NA

(continuación)

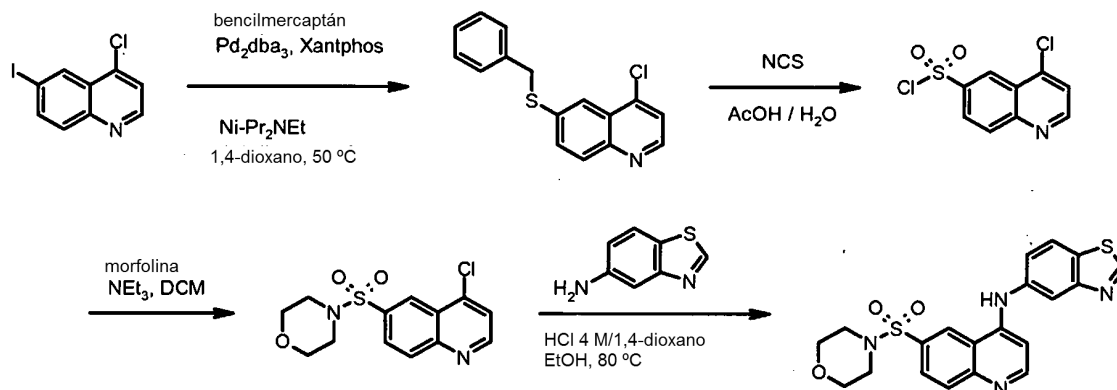
Ej. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
181		4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-6-quinolinacarboxamida	402	NA
182		4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-6-quinolinacarboxamida	388	NA
183		N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)etil]-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinacarboxamida	418	NA
184		N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinacarboxamida	424	NA
185		4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-6-quinolinacarboxamida	391	NA

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN
186		4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[2-(metilsulfonil)etil]-6-quinolinacarboxamida	400	NA
187		4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-6-quinolinacarboxamida	437	NA
188		4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-[(6-metil-2-piridinil)metil]-6-quinolinacarboxamida	399	NA
189		N-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinacarboxamida	405	NA
190		4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(fenilmetil)-6-quinolinacarboxamida	411	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,59 (d, J = 5,77 Hz, 2H) 6,95 (d, J = 7,03 Hz, 1H) 7,19 - 7,49 (m, 4H) 7,63 (dd, J = 8,66, 1,88 Hz, 1H) 8,07 (d, J = 8,78 Hz, 1H) 8,23 (d, J = 1,76 Hz, 1H) 8,36 - 8,51 (m, 2H) 8,58 (d, J = 7,03 Hz, 1H) 9,29 (d, J = 1,25 Hz, 1H) 9,37 (t, J = 6,02 Hz, 1H) 9,55 (s, 1H) 11,29 (s, 1H) 14,37 (s a, 1H)

Ejemplo 191

N-1,3-Benzotiazol-5-il-6-(4-morfolinilsulfonil)-4-quinolinamina



Etapa 1. 4-Cloro-6-[(fenilmetil)tio]quinolina: Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 4-cloro-6-yodoquinolina (5000 mg, 17,27 mmol), Xantphos (1999 mg, 3,45 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,58 g, 1,73 mmol) y 1,4-Dioxano (100 ml). La reacción de color pardo se roció con argón durante 10 min, después se añadieron base de Hunig (6,0 ml, 35 mmol) y finalmente bencil mercaptán (2,4 ml, 21 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por columna Biotage (EtOAc al 0 - 50 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (3,60 g). EM (m/z) 285,9, 287,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 2. Cloruro de 4-cloro-6-quinolinasulfonilo: A una solución de 4-cloro-6-[(fenilmetil)tio]quinolina (3,8 g, 13 mmol) en ácido acético (90 ml) y agua (10,00 ml) se le añadió NCS (5,3 g, 40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una noche. Después, el disolvente se eliminó y el residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno, proporcionando 7,2 g de material en bruto que contenía el compuesto del título. El sólido de color pardo claro se llevó a la siguiente etapa sin purificación. EM (m/z) 261,8, 263,8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 3. 4-Cloro-6-(4-morfolinilsulfonil)quinolina: A una solución de morfolina (1330 mg, 15,26 mmol) en DCM (60 ml), se le añadieron TEA (3,19 ml, 22,89 mmol) y cloruro de 4-cloro-6-quinolinasulfonilo (2,0 g, 7,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, el disolvente se eliminó al vacío y el material en bruto se purificó por columna biotage (MeOH del 0 al 3 %/DCM), proporcionando 1,70 g de un sólido de color amarillo claro. EM (m/z) 313 ($\text{M}+\text{H}^+$).

La síntesis de las diversas sulfonamidas empleó DCM o THF como disolvente, y fue un éxito con o sin la adición de DMAP.

Etapa 4. N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(4-morfolinilsulfonil)-4-quinolinamina: A una solución de 4-cloro-6-(4-morfolinilsulfonil)quinolina (1,3 g, 4,16 mmol) en etanol (30 ml) se le añadieron 1,3-benzotiazol-5-amina (0,75 g, 5,0 mmol) y HCl 4 M en dioxano (0,50 ml, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C. El sólido de color amarillo brillante se retiró por precipitación del etanol. Después de 2 horas, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se filtró y el sólido se suspendió en DCM (200 ml). Se añadió NaOH 1 N (20 ml) y la solución se agitó durante 10 minutos, tiempo durante el cual el sólido se disolvió. Después, las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó de nuevo con NaOH, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se trituró con etanol caliente, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,2 g). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,71 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,04 - 8,12 (m, 2H), 7,94 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1 H), 7,57 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 3,59 - 3,72 (m, 4H), 2,93 - 3,04 (m, 4H). EM (m/z) 427,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Como alternativa, la incorporación de diversas aminas y anilinas en quinolina sulfonamidas (etapa 4) puede realizarse a través de cuatro etapas generales de condiciones:

A: EtOH a temperatura elevada

Un recipiente de reacción que contenía 4-cloro-6-quinolinasulfonamida (1 equiv.), etanol (0,05 M) y amina/anilina (1 equiv.) se cerró herméticamente y se calentó a 160 °C. Después de la finalización, según se determinó por CLEM, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con Et_2O para generar un precipitado. El sólido se aisló por filtración.

B: EtOH + HCl a temperatura elevada.

A una solución de 4-cloro-6-quinolinasulfonamida (1 equiv.) en etanol (0,02 M) se le añadieron amina/anilina (1,2 equiv.) y HCl 4 M en dioxano (0,2 equiv.). La reacción se calentó a 80 °C. El producto resultante se basificó con bases de carbonato y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

5 **C:** NMP + HCl a temperatura elevada.

Un vial para microondas de 10 ml se cargó con 4-cloro-6-quinolinasulfonamida (1 equiv.), amina/anilina (2 equiv.), N-metil-2-pirrolidona (NMP) (0,06 M) y HCl 4 M en dioxano (0,3 equiv.). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó directamente por HPLC de fase inversa.

10 **D:** Catalizado por Pd.

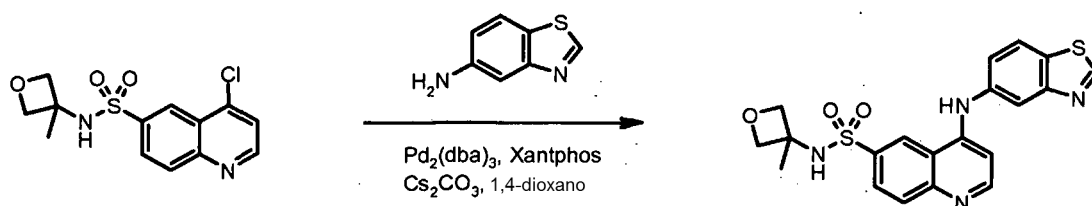
A una solución de 4-cloro-6-quinolinasulfonamida (1 equiv.), amina/anilina (1 equiv.), Cs_2CO_3 (2,4 equiv.) y Xantphos (0,2 equiv.) en 1,4-Dioxano (0,1 M) en un tubo cerrado herméticamente con burbujeo de N_2 se le añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h. Después, la mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

15 **E:**

Un vial de reacción se cargó con 4-cloro-6-quinolinasulfonamida (1,0 equiv.), amina/anilina (1,1 equiv.), etanol (0,06 M) y finalmente HCl 4 M en Dioxano (0,3 equiv.). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C en un bloque de calentamiento. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et_2O para precipitar adicionalmente los productos. El precipitado se aisló por filtración.

20 Ejemplo 192

4-(1,3-Benzotiazol-5-ilamino)-N-(3-metil-3-oxetanil)-6-quinolinasulfonamida

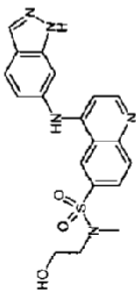
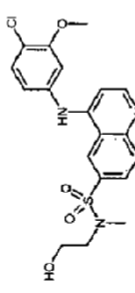
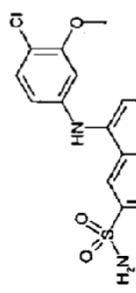
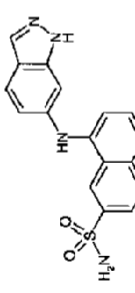


25 A una solución de 4-cloro-N-(3-metil-3-oxetanil)-6-quinolinasulfonamida (30 mg, 0,096 mmol), 1,3-benzotiazol-5-amina (14,41 mg, 0,096 mmol), Cs_2CO_3 (75 mg, 0,230 mmol) y Xantphos (11,10 mg, 0,019 mmol) en 1,4-Dioxano (1 ml) en un tubo cerrado herméticamente con burbujeo de N_2 se le añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17,57 mg, 0,019 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h. Después, la mezcla se cargó directamente sobre una columna Biotage y se purificó (MeOH al 0 - 5 %/DCM), proporcionando 15,0 mg de 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(3-metil-3-oxetanil)-6-quinolinasulfonamida. EM (m/z) 427,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,69 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,98 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,98 - 8,12 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,44 (s, 3H).

30 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente (Procedimientos A, B, C o D).

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN	Procedimiento
193		4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-N-(1-metiletil)-6-quinolina sulfonamida	399	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 11,43 (dc, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,28 (s a, 1H), 8,58 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,37 - 3,46 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 6H)	A
194		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(1-piperidinil sulfonil)-4-quinolinamina	425	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,66 (s, 1H), 9,44 (s, 0H), 8,91 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,04 - 8,08 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 9,0, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,96 - 3,02 (m, 4H), 1,52 - 1,60 (m, 4H), 1,33 - 1,40 (m, 2H)	C
195		4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-N,N-dimetil-6-quinolina sulfonamida	385	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,71 (s a, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (s a, 2H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (s a, 1H), 2,70 (s, 6H)	C
196		4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-N-metil-N-(metiloxi)-6-quinolina sulfonamida	401	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,81 (s a, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 - 8,13 (m, 3H), 7,53 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,00 (s a, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,83 (s, 3H)	C
197		4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-6-quinolina sulfonamida	415	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,69 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,59 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 - 8,14 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,77 - 4,90 (m, 1H), 3,50 - 3,61 (m, 2H), 3,08 - 3,14 (m, 2H), 2,81 (s, 3H)	C

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN	Procedimiento
198		N-(2-hidroxiethyl)-4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-metil-6-quinolina sulfonamida	398	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 13,39 (s a, 1H), 10,07 (s a, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,69 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,03 - 8,10 (m, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H)	C
199		4-[(4-cloro-3-(metiloxi)fenil]amino)-N-(2-hidroxiethyl)-N-metil-6-quinolina sulfonamida	422	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,55 (s a, 1H), 8,88 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 7,85 - 8,18 (m, 2H), 7,44 (s a, 1H), 6,88 - 7,27 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,54 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,05 (s a, 1H), 3,00 - 3,14 (m, 2H), 2,79 (s, 3H)	C
200		4-[(4-cloro-3-(metiloxi)fenil]amino)-6-quinolina sulfonamida	364	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 9,52 (s a, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 3H), 7,08 - 7,19 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H)	C
201		4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-quinolina sulfonamida	340	RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 12,96 (s a, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,98 - 8,14 (m, 3H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 7,17 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, 1H)	C

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN	Procedimiento
202		4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-N-(4-piperidinil)-6-quinolina sulfonamida	440	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,50 - 1,89 (m, 4H) 2,92 (d, J = 10,36 Hz, 2H) 3,17 (t, J = 6,44 Hz, 2H) 3,41 - 3,76 (m, 2H) 6,98 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 7,65 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H) 8,20 - 8,45 (m, 4H) 8,58 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 8,81 (s a, 1H) 8,95 (s a, 1H) 9,45 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 9,55 (s, 1H) 11,76 (s, 1H) 15,11 (s a, 1H)	C
203		4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-N-(4-piperidinilmetil)-6-quinolina sulfonamida	454	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,13 - 1,39 (m, 4H) 1,65 - 1,86 (m, 2H) 2,71 - 2,91 (m, 3H) 3,08 (dd, J = 7,33, 4,80 Hz, 1H) 3,23 (s a, 2H) 6,98 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 7,64 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1H) 8,16 (t, J = 6,19 Hz, 1H) 8,23 - 8,30 (m, 1H) 8,33 - 8,36 (m, 1H) 8,41 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,59 (d, J = 6,82 Hz, 1H) 8,78 (s a, 1H) 9,37 (s, 1H) 9,55 (s, 1H) 11,60 (s, 1H) 14,83 (s a, 1H)	C
204		clorhidrato de N-(1,3-benzotiazol-5-yl)-6-(4-morfolinil sulfonil)-4-quinolinamina	427	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,99 - 3,06 (m, 4H) 3,63 - 3,72 (m, 4H) 6,97 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 7,64 (dd, J = 8,46, 1,89 Hz, 1H) 8,22 - 8,32 (m, 3H) 8,42 (d, J = 8,34 Hz, 1H) 8,61 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 9,27 (s, 1H) 9,55 (s, 1H) 11,61 (s a, 1H)	B
205		trifluoroacetato de 4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-N-[(6-metil-2-piridinil)metil]-6-quinolina sulfonamida	462	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,32 (s, 3H) 4,22 (d, J = 6,10 Hz, 2H) 6,96 (d, J = 6,84 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 7,57 Hz, 1H) 7,23 (d, J = 7,57 Hz, 1H) 7,57 - 7,71 (m, 2H) 8,12 (d, J = 9,03 Hz, 1H) 8,23 (d, J = 1,46 Hz, 1H) 8,28 - 8,34 (m, 1H) 8,41 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 8,54 - 8,67 (m, 2H) 9,18 (s, 1H) 9,54 (s, 1H) 11,46 (s a, 1H)	C

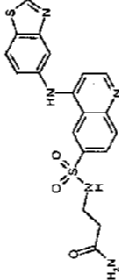
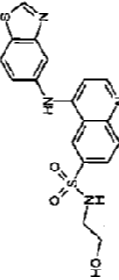
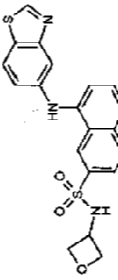
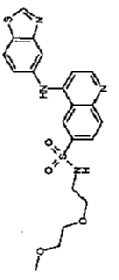
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN	Procedimiento
206		trifluoroacetato de 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-6-quinolina sulfonamida	428	RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 2,68 (s, 3H) 2,99 (s, 6H) 3,35 - 3,38 (m, 4H) 7,19 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 2H) 7,67 (d, J = 2,02 Hz, 2H) 7,97 (d, J = 8,59 Hz, 2H) 8,11 - 8,56 (m, 2H) 9,25 (s, 2H)	C
207		trifluoroacetato de 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-[2-(metiloxi)etil]-6-quinolina sulfonamida	415	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,04 (c, 2H) 3,16 (s, 3H) 3,35 (t, J = 5,62 Hz, 2H) 6,96 (d, J = 7,08 Hz, 1H) 7,62 (dd, J = 8,55, 1,71 Hz, 1H) 8,08 (t, J = 5,86 Hz, 1H) 8,16 (d, J = 8,79 Hz, 1H) 8,23 (d, J = 1,46 Hz, 1H) 8,30 - 8,36 (m, 1H) 8,40 (d, J = 8,54 Hz, 1H) 8,58 (d, J = 7,08 Hz, 1H) 9,25 (s, 1H) 9,54 (s, 1H) 11,46 (s a, 1H)	C
208		trifluoroacetato de 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-[3-(4-morfolinil)propil]-6-quinolina sulfonamida	484	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,67 - 1,98 (m, 2H) 2,93 (d, J = 6,10 Hz, 4H) 3,04 - 3,20 (m, 4H) 6,94 - 7,05 (m, 2H) 7,41 (s a, 1H) 7,61 (dd, J = 8,55, 1,46 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 8,10 - 8,16 (m, 1H) 8,17 - 8,27 (m, 2H) 8,28 - 8,36 (m, 1H) 8,41 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 8,60 (d, J = 7,08 Hz, 1H) 9,26 (d, J = 13,67 Hz, 2H) 9,54 (s, 1H) 11,49 (s a, 1H)	C
209		trifluoroacetato de 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-6-quinolina sulfonamida	455	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,00 - 1,19 (m, 2H) 1,51 - 1,69 (m, 3H) 2,74 (t, J = 6,35 Hz, 2H) 3,22 (t, J = 10,99 Hz, 2H) 3,81 (dd, J = 11,11, 2,08 Hz, 2H) 6,97 (d, J = 7,08 Hz, 1H) 7,62 (dd, J = 8,55, 1,71 Hz, 1H) 8,01 (t, J = 5,86 Hz, 1H) 8,18 (d, J = 8,79 Hz, 1H) 8,24 (d, J = 1,46 Hz, 1H) 8,32 (dd, J = 9,03, 1,46 Hz, 1H) 8,40 (d, J = 8,54 Hz, 1H) 8,58 (d, J = 7,08 Hz, 1H) 9,26 (s, 1H) 9,54 (s, 1H) 11,48 (s a, 1H)	C

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN	Procedimiento
210		trifluoroacetato de 4-((1,3-benzotiazol-5-ylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-quinolina sulfonamida	441	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,32 - 1,71 (m, 2H) 2,07 (s, 1H) 3,08 - 3,40 (m, 3H) 3,56 - 3,67 (m, 1H) 3,75 - 3,79 (m, 1H) 3,77 - 3,87 (m, 2H) 6,87 - 7,03 (m, 3H) 7,37 (s, 2H) 7,62 (dd, J = 8,42, 1,59 Hz, 1H) 7,84 (d, J = 8,55 Hz, 2H) 8,11 - 8,28 (m, 1H) 8,28 - 8,48 (m, 1H) 8,58 (d, J = 7,08 Hz, 1H) 9,23 (s, 1H) 11,48 (s a, 1H)	C
211		4-((1,3-benzotiazol-5-ylamino)-N-ciclohexil-6-quinolina sulfonamida	439	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,14 - 3,19 (m, 9H) 3,43 (s, 1H) 7,09 (d, J = 5,52 Hz, 1H) 7,57 (dd, J = 8,66, 1,88 Hz, 1H) 7,79 (s a, 1H) 8,02 - 8,09 (m, 2H) 8,22 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 8,58 (d, J = 5,52 Hz, 1H) 8,92 - 9,00 (m, 1H) 9,44 (s, 1H) 9,51 (s, 1H) 9,65 (s, 1H)	C
212		4-((1,3-benzotiazol-5-ylamino)-N-[2-(metilsulfonil)etil]-6-quinolina sulfonamida	463	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,03 (s, 3H) 3,29-3,33(m, 2H) 3,39 (s, 2H) 7,08 (d, J = 5,52 Hz, 1H) 7,57 (dd, J = 8,66, 1,88 Hz, 1H) 7,99 - 8,11 (m, 5H) 8,23 (d, J = 8,78 Hz, 1H) 8,59 (d, J = 5,52 Hz, 1H) 9,00 (d, J = 1,25 Hz, 1H) 9,45 (s, 1H) 9,68 (s, 1H)	C
213		4-((1,3-benzotiazol-5-ylamino)-N-(fenilmetil)-6-quinolina sulfonamida	447	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,06 (s, 2H) 7,08 (d, J = 5,56 Hz, 1H) 7,13 - 7,36 (m, 5H) 7,57 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H) 7,96 - 8,12 (m, 3H) 8,16 - 8,38 (m, 2H) 8,58 (d, J = 5,31 Hz, 1H) 8,96 (s, 1H) 9,44 (s, 1H) 9,65 (s, 1H)	C
214		N-2-[[4-((1,3-benzotiazol-5-ylamino)-6-quinolinil)sulfonil] glicinamida	414	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,45 (s, 2H) 6,99 - 7,17 (m, 2H) 7,26 (s a, 1H) 7,56 (dd, J = 8,55, 1,71 Hz, 1H) 7,99 - 8,12 (m, 3H) 8,21 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 8,57 (d, J = 5,13 Hz, 1H) 8,96 (s, 1H) 9,40 (m, 1H) 9,43 (s, 1H) 9,61 (s, 1H)	C

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN	Procedimiento
215		N~3-[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil] sulfonil]-beta-alaninamida	428	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,25 (t, 2H) 3,00 (c, J = 7,08 Hz, 2H) 4,08 (c, J = 5,21 Hz, 1H) 6,83 (s a, 1H) 7,07 (d, J = 5,37 Hz, 1H) 7,32 (s a, 1H) 7,56 (d, J = 7,57 Hz, 1H) 7,70 (s a, 1H) 7,95 - 8,11 (m, 3H) 8,21 (d, J = 8,79 Hz, 1H) 8,57 (d, J = 5,37 Hz, 1H) 8,96 (s, 1H) 9,43 (s, 1H) 9,64 (s a, 1H)	C
216		4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(2-hidroxietyl)-6-quinolina sulfonamida	401	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,87 (c, J = 6,10 Hz, 2H) 3,14 - 3,20 (m, 2H) 3,17 (d, J = 5,13 Hz, 2H) 3,17 (m, 2H) 3,15 - 3,19 (m, 2H) 4,08 (c, J = 5,29 Hz, 1H) 4,68 (t, J = 5,62 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 4,64 Hz, 1H) 7,56 (d, J = 8,30 Hz, 1H) 7,68 (t, J = 5,98 Hz, 1H) 7,95 - 8,11 (m, 2H) 8,21 (d, J = 8,54 Hz, 1H) 8,57 (d, J = 4,88 Hz, 1H) 8,95 (s, 1H) 9,43 (s, 1H) 9,65 (s a, 1H)	C
217		4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(2-oxetani)-6-quinolina sulfonamida	413	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,17 (d, 1H) 4,25 - 4,31 (m, 2H) 4,43 - 4,58 (m, 3H) 7,07 (d, J = 5,31 Hz, 1H) 7,57 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H) 7,95 - 8,10 (m, 3H) 8,23 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,58 (d, J = 5,31 Hz, 1H) 8,69 (d, J = 7,33 Hz, 1H) 8,95 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 9,45 (s, 1H) 9,68 (s, 1H)	D
218		4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-N-(2-[(2-(metiloxi)etil] ox)etil)-6-quinolina sulfonamida	459	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,98 (c, J = 5,70 Hz, 2H) 3,18 (s, 3H) 3,25-3,35 (m, 2H) 3,37 - 3,44 (m, 4H) 7,07 (d, J = 5,37 Hz, 1H) 7,55 (dd, J = 8,67, 1,83 Hz, 1H) 7,79 (t, J = 5,86 Hz, 1H) 7,98 - 8,11 (m, 3H) 8,21 (d, J = 8,54 Hz, 1H) 8,57 (d, J = 5,37 Hz, 1H) 8,95 (s, 1H) 9,43 (s, 1H) 9,62 (s, 1H)	C

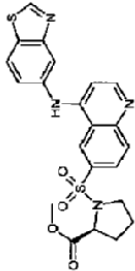
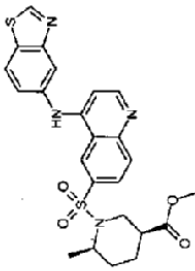
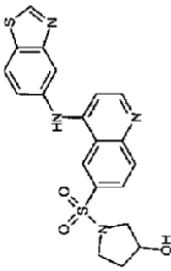
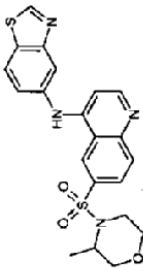
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN	Procedimiento
219		4-((1,3-benzotiazol-5-ylamino)-N-metil-N-(1-metiletil)-6-quinolina sulfonamida	413	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,93 (d, 6H) 2,73 (s, 3H) 4,21 (dt, J = 13,43, 6,71 Hz, 1H) 7,06 (s a, 1H) 7,57 (d, J = 8,06 Hz, 1H) 7,94 - 8,11 (m, 3H) 8,23 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 8,57 (d, J = 4,64 Hz, 1H) 8,98 (s, 1H) 9,44 (s, 1H) 9,69 (s a, 1H)	C
220		4-((1H-indazol-6-ylamino)-N,N-dimetil-6-quinolina sulfonamida	368	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,70 (s, 6H) 7,07 (d, J = 5,52 Hz, 1H) 7,19 (dd, J = 8,66, 1,63 Hz, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,82 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 7,95 (dd, J = 8,91, 1,88 Hz, 1H) 8,05 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 8,59 (d, J = 5,27 Hz, 1H) 8,93 (d, J = 1,76 Hz, 1H) 9,63 (s, 1H)	C
221		4-((4-cloro-3-(metiloxi)fenil)amino)-N,N-dimetil-6-quinolina sulfonamida	392	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,69 (s, 6H) 3,33 (s, 2H) 7,01 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 5,27 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 2,01 Hz, 1H) 7,47 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 7,95 (dd, J = 8,91, 1,88 Hz, 1H) 8,07 (d, J = 8,78 Hz, 1H) 8,61 (d, J = 5,27 Hz, 1H) 8,89 (d, J = 1,76 Hz, 1H) 9,55 (s, 1H)	C
222		N-1H-indazol-6-il-6-(4-morfolinil sulfonil)-4-quinolinamina	410	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,91 - 3,01 (m, 4H) 3,62 - 3,71 (m, 4H) 7,07 (d, J = 5,27 Hz, 1H) 7,19 (dd, J = 8,53, 1,76 Hz, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,82 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 7,94 (dd, J = 8,91, 1,88 Hz, 1H) 8,04 - 8,13 (m, 2H) 8,60 (d, J = 5,52 Hz, 1H) 8,93 (d, J = 1,76 Hz, 1H) 9,64 (s, 1H)	C

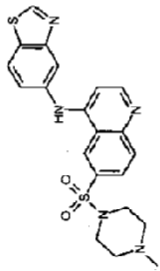
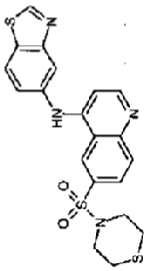
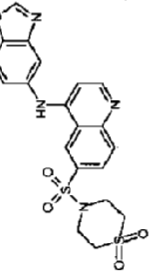
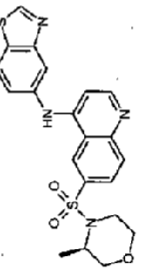
(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN	Procedimiento
223		N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(4-morfolinil sulfonil)-4-quinolinamina	434	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,88 - 3,03 (m, 4H) 3,60 - 3,70 (m, 4H) 3,88 (s, 3H) 6,94 - 7,05 (m, 2H) 7,10-7,19 (m, 2H) 7,47 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 7,94 (dd, J = 8,78, 1,76 Hz, 1H) 8,09 (d, J = 9,03 Hz, 1H) 8,62 (d, J = 5,27 Hz, 1H) 8,88 (d, J = 1,51 Hz, 1H) 9,56 (s, 1H)	C
224		4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-(1-metiletil)-6-quinolina sulfonamida	382	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,97 (d, J = 6,53 Hz, 6H) 3,40-3,50 (m, 1H) 7,09 (d, J = 5,52 Hz, 1H) 7,19 (dd, J = 8,66, 1,63 Hz, 1H) 7,47 (s, 1H) 7,72 (s a, 1H) 7,80 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 8,01 - 8,11 (m, 3H) 8,57 (d, J = 5,27 Hz, 1H) 8,96 (s, 1H) 9,59 (s, 1H) 12,98 (s a, 1H)	C
225		4-([4-cloro-3-(metiloxi)fenil]amino)-N-(1-metiletil)-6-quinolina sulfonamida	406	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,96 (d, J = 6,53 Hz, 6H) 3,30-3,40 (m, 1H) 3,87 (s, 3H) 7,00 (dd, J = 8,41, 1,88 Hz, 1H) 7,10 - 7,21 (m, 2H) 7,44 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 7,73 (s a, 1H) 7,98 - 8,10 (m, 2H) 8,59 (d, J = 5,27 Hz, 1H) 8,90 (s, 1H) 9,51 (s a, 1H)	C
226		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(1-pirrolidinil sulfonil)-4-quinolinamina	411	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,66 (s a, 4H) 3,17-3,25(m, 4H) 7,05 (s a, 1H) 7,57 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 8,06 (s a, 3H) 8,25 (s a, 1H) 8,59 (s a, 1H) 9,00 (s a, 1H) 9,45 (s, 1H) 9,86 (s a, 1H)	C

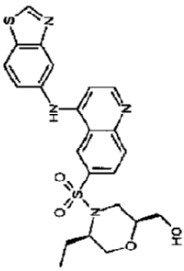
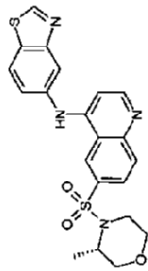
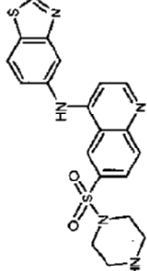
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN	Procedimiento
227		1-[(4-{1,3-benzotiazol-5-ylamino}-6-quinolinil)sulfonyl]-L-prolinato de metilo	469	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,63 (dd, J = 6,96,5,01 Hz, 1H) 1,77 - 2,03 (m, 4H) 3,40 - 3,50 (m, 1H) 3,66 (s, 3H) 4,37 - 4,48 (m, 1H) 7,05 (s a, 1H) 7,57 (d, J = 8,30 Hz, 1H) 8,00 - 8,12 (m, 3H) 8,24 (d, J = 8,54 Hz, 1H) 8,59 (s a, 1H) 9,00 (s, 1H) 9,45 (s, 1H) 9,78 (s a, 1H)	C
228		(3S,6R)-1-[(4-{1,3-benzotiazol-5-ylamino}-6-quinolinil)sulfonyl]-6-metil-3-piperidincarboxilato de metilo	497	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,04 (d, J = 6,84 Hz, 3H) 1,39 - 1,82 (m, 3H) 2,61 - 2,77 (m, 1H) 3,08 (t, J = 12,70 Hz, 2H) 3,61 (s, 3H) 3,94 - 4,06 (m, 1H) 4,25 (s a, 1H) 7,03 (d, J = 5,13 Hz, 1H) 7,57 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 8,02 - 8,14 (m, 3H) 8,26 (d, J = 8,54 Hz, 1H) 8,57 (d, J = 5,37 Hz, 1H) 9,08 (s, 1H) 9,46 (s, 1H) 10,05 (s a, 1H)	C
229		1-[(4-{1,3-benzotiazol-5-ylamino}-6-quinolinil)sulfonyl]-3-pirrolidinol	427	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,58 - 1,81 (m, 2H) 2,07 (s, 1H) 3,13 (d, J = 10,50 Hz, 1H) 3,35-3,42 (m, 2H) 4,16 (d, J = 2,20 Hz, 1H) 4,87 (d, J = 3,42 Hz, 1H) 7,06 (d, J = 4,39 Hz, 1H) 7,57 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 7,97 - 8,12 (m, 3H) 8,23 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 8,58 (d, J = 4,39 Hz, 1H) 8,97 (s, 1H) 9,44 (s, 1H) 9,72 (s a, 1H)	C
230		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(3-metil-4-morfolinil)sulfonyl]-4-quinolinamina	441	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,10 (s, 3H) 3,20-3,40 (m, 2H) 3,54 (d, J = 10,99 Hz, 3H) 3,76 (s a, 1H) 3,95 (s a, 1H) 7,04 (s a, 1H) 7,57 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 8,09 (d, J = 11,23 Hz, 3H) 8,26 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 8,58 (d, J = 5,37 Hz, 1H) 9,06 (s, 1H) 9,46 (s, 1H) 10,00 (s a, 1H)	C

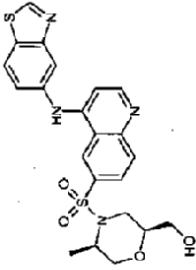
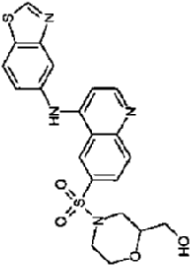
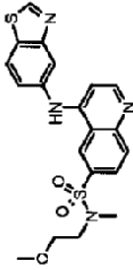
(continuación)

El. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN	Procedimiento
231		N-1,3-benzotiazol-5-il-6- [(4-metil-1-piperazinil) sulfonyl]-4-quinolinamina	440	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,23 (s a, 1H) 2,76 (s a, 3H) 3,15-3,30 (m, 2H) 3,85 (s a, 3H) 7,01 (d, J = 6,84 Hz, 1H) 7,42 - 7,53 (m, 1H) 7,57 - 7,69 (m, 1H) 7,95 (d, J = 7,08 Hz, 1H) 8,16 - 8,31 (m, 3H) 8,39 (d, J = 8,54 Hz, 1H) 8,63 (d, J = 6,84 Hz, 1H) 9,24 (s a, 1H) 9,53 (s, 1H)	C
232		N-1,3-benzotiazol-5-il-6- (4-tiomorfolinil sulfonyl)-4- quinolinamina	443	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,69 (d, J = 3,91 Hz, 4H) 2,84 - 3,00 (m, 2H) 3,44 - 3,58 (m, 2H) 7,18 (d, J = 5,13 Hz, 1H) 7,57 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 7,90 - 8,02 (m, 1H) 8,02 - 8,20 (m, 1H) 8,21 - 8,36 (m, 2H) 8,59 (d, J = 4,64 Hz, 1H) 8,85 (d, J = 5,13 Hz, 1H) 8,96 (s a, 1H) 9,45 (s, 1H)	C
233		N-1,3-benzotiazol-5-il-6- [[1,1-dióxido-4- tiomorfolinil sulfonyl]-4- quinolinamina	475	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,40-2,55 (m, 4H) 3,58 (s a, 4H) 7,03 (d, J = 5,62 Hz, 1H) 7,59 (dd, J = 8,55, 1,71 Hz, 1H) 8,12 (s a, 3H) 8,29 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 8,60 (d, J = 5,86 Hz, 1H) 9,09 (s, 1H) 9,48 (s, 1H) 10,24 (s a, 1H)	C
234		N-1,3-benzotiazol-5-il-6- [[[(3R)-3-metil-4-morfolinil] sulfonyl]-4-quinolinamina	441	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,13 (d, J = 6,84 Hz, 3H) 3,40 (dd, 3H) 3,56 (d, J = 10,99 Hz, 2H) 3,80 (s, 1H) 3,97 (s a, 1H) 6,98 (d, J = 6,84 Hz, 1H) 7,62 (dd, J = 8,42, 1,83 Hz, 1H) 8,15 (d, J = 8,79 Hz, 1H) 8,15 J = 8,79 Hz, 1H) 8,23 (d, J = 1,22 Hz, 1H) 8,29 - 8,44 (m, 2H) 8,59 (d, J = 7,08 Hz, 1H) 9,27 (s, 1H) 9,53 (s, 1H) 11,30 (s a, 1H)	C

(continuación)

El. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN	Procedimiento
235		((2S,5R)-4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-6-quinolinil] sulfonil]-5-ethyl-2-morfolinil) metanol	485	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,86 (t, J = 7,32 Hz, 3H) 1,23 (s a, 1H) 1,53 - 1,69 (m, 2H) 2,92 - 3,10 (m, 2H) 3,25-3,32(m, 1H) 3,60 - 3,83 (m, 3H) 4,74 (s a, 1H) 7,01 (d, J = 6,10 Hz, 1H) 7,59 (dd, J = 8,55, 1,71 Hz, 1H) 8,07 - 8,24 (m, 3H) 8,32 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 8,58 (d, J = 6,10 Hz, 1H) 9,18 (s, 1H) 9,49 (s, 1H) 10,57 (s a, 1H)	C
236		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[{(3S)-3-metil-4-morfolinil] sulfonil]-4-quinolinamina	441	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,10 (d, 3H) 3,22-3,30 (m, 2H) 3,38 (dd, J = 11,49, 2,91 Hz, 1H) 3,54 (d, J = 11,37 Hz, 2H) 3,72-3,82 (m, 1H) 3,94 (d, J = 6,57 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 5,31 Hz, 1H) 7,53 - 7,62 (m, 1H) 7,95 - 8,11 (m, 3H) 8,23 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,59 (d, J = 5,30 Hz, 1H) 9,01 (s, 1H) 9,45 (s, 1H) 9,69 (s, 1H)	C
237		clorhidrato de N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(1-piperazinil sulfonil)-4-quinolinamina	426	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,33 (d, J = 5,05 Hz, 3H) 3,92 (s a, 4H) 3,92 (m, 4H) 6,99 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 7,65 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H) 8,27 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 8,29 - 8,38 (m, 1H) 8,43 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,63 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 9,20 (s a, 1H) 9,36 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 9,56 (s, 1H) 11,76 (s a, 1H)	C

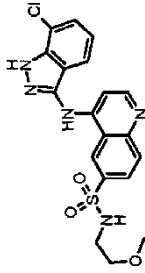
(continuación)

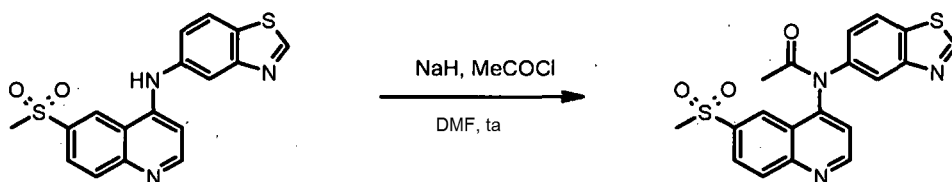
Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN	Procedimiento
238		(2S,5R)-4-([4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-6-quinolinyl] sulfonyl)-5-methyl-2-morpholinyl) metanol	471	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,07 (d, J = 6,84 Hz, 3H) 2,95 (dd, J = 12,82, 11,35 Hz, 1H) 3,24 (d, 1H) 3,36 - 3,53 (m, 4H) 3,56 - 3,75 (m, 2H) 4,02 (d, J = 7,08 Hz, 1H) 4,70 - 4,85 (m, 1H) 7,03 (d, J = 5,62 Hz, 1H) 7,58 (d, J = 8,30 Hz, 1H) 8,10 (d, J = 14,65 Hz, 3H) 8,28 (d, J = 8,55 Hz, 1H) 8,31 - 8,42 (m, 1H) 8,58 (d, J = 5,61 Hz, 1H) 9,10 (s, 1H) 9,47 (s, 1H) 10,19 (s a, 1H)	C
239		(4-([4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-6-quinolinyl] sulfonyl)-2-morpholinyl) metanol	457	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,20 (t, J = 10,92 Hz, 1H) 2,36 - 2,46 (m, 1H) 2,53 - 2,63 (m, 1H) 3,17 (s, 1H) 3,46 - 3,64 (m, 3H) 3,69 (d, J = 11,04 Hz, 1H) 3,92 (dd, J = 11,42, 2,38 Hz, 1H) 4,85 (s a, 1H) 7,00 (d, J = 6,78 Hz, 1H) 7,63 (dd, J = 8,53, 2,01 Hz, 1H) 8,11 - 8,26 (m, 3H) 8,39 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 8,61 (d, J = 6,78 Hz, 1H) 9,20 (s, 1H) 9,54 (s, 1H) 11,25 (s a, 1H)	C
240		4-(1,3-benzotiazol-5-ylamino)-N-metil-N-[2-(metiloxi)etil] -6-quinolina sulfonamida	429	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,68 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,02 - 8,10 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,20 - 3,27 (m, 5H), 2,80 (s, 3H)	B

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN	Procedimiento
241		4-((1,3-benzotiazol-5-ylamino)-N-[(2-(metilox)etil]sulfonamida)-6-quinolina sulfonamida	429	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,65 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,95 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,98 - 8,11 (m, 3H), 7,85 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,26 - 3,39 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,98 (c, 2H)	B
242		N-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-6-(4-morfolinil sulfonil)-4-quinolinamina	428	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 15,23 (s a, 1H), 13,60 (s, 1H), 11,69 (s a, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,71 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,63 - 3,74 (m, 4H), 2,98 - 3,09 (m, 4H)	E
243		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2,2-dimetil-4-morfolinil]sulfonil]-4-quinolinamina	455	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,16 - 1,24 (m, 6H), 2,80 (s, 2H), 2,91 - 3,01 (m, 2H), 3,69 - 3,77 (m, 2H), 7,03 (d, J = 6,27 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,53, 2,01 Hz, 1H), 8,04 - 8,23 (m, 3H), 8,33 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,27 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,51 (s, 1H)	B
244		N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-metil-4-morfolinil]sulfonil]-4-quinolinamina	441	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,07 (d, 3H), 1,96 - 2,18 (m, 1H), 2,27 - 2,46 (m, 1H), 3,46 - 3,70 (m, 4H), 3,87 (dd, J = 11,29, 2,26 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,53, 2,01 Hz, 1H), 8,07 - 8,19 (m, 3H), 8,33 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 10,58 (s a, 1H)	B

(continuación)

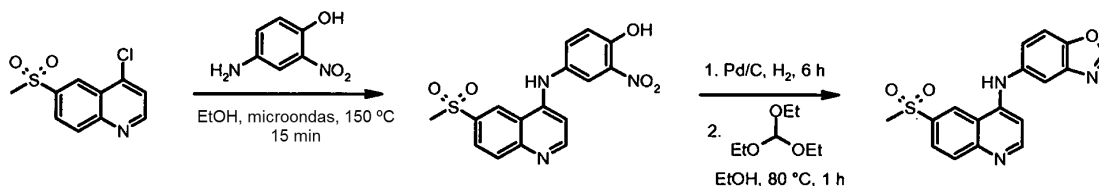
Ej. Nº	Estructura	Nombre	EM (M+H) ⁺	RMN	Procedimiento
245		4-[[[7-cloro-1H-indazol-3-il)amino]N-[2-(metiloxi)etil] -6-quinolina sulfonamida	432	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,99 (t, J = 5,81 Hz, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 3,32 (t, J = 5,81 Hz, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 6,57 Hz, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,95 (s, 2 H), 8,46 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H)	B

Ejemplo 246**N-1,3-Benzotiazol-5-il-N-[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]acetamida**

- 5 A una solución de N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina (60 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió hidruro sódico (15 mg, 0,38 mmol). Después de 10 min, se añadió cloruro de acetilo (27 μ l, 0,38 mmol) en DMF (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (0,5 ml), la reacción se pasó a través de un filtro de jeringa, y la solución se purificó por RP HPLC, proporcionando el compuesto del título (47 mg, 77 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,48 (s a, 1H), 9,16 (s a, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 - 8,54 (m, 5H), 7,55 - 7,89 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,19 (s a, 3H); EM (m/z) 398 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 10 El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos al que se ha descrito anteriormente.

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM ($\text{M}+\text{H}^+$) ⁺	RMN
247		N-1,3-benzotiazol-5-il-N-[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]metano sulfonamida	434	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (s, 1H), 9,28 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 - 8,45 (m, 5H), 7,75 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,35 (s, 3H)

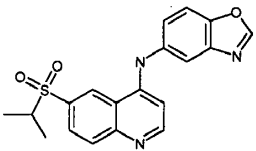
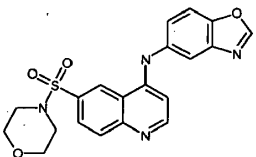
Ejemplo 248**N-1,3-Benzoxazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina**

- 15 Etapa 1. 4-[[6-(Metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]-2-nitrofenol: Se añadieron 4-cloroquinolina (2,0 g, 8,3 mmol), 4-amino-2-nitrofenol (1,3 g, 8,3 mmol) y etanol (17 ml) en un vial que se tapó y se calentó a 150 °C durante 15 minutos por microondas. La mezcla de reacción se vertió en 300 ml de éter y la suspensión se filtró. La torta se aclaró con éter y se secó al aire, proporcionando el producto deseado (2,91 g, 87 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,60 (s a, 1H), 11,53 (s a, 1H), 9,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H); EM (m/z) 360,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 25 Etapa 2. N-1,3-Benzoxazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina: En un matraz se añadió 4-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]-2-nitrofenol (2,9 g, 8,1 mmol), Pd/C (0,86 g, 0,81 mmol) y etanol (81 ml). El matraz se puso en un agitador Parr a 275,76 kPa (40 psi) durante 4 horas. No estaba completa y se puso de nuevo en el agitador a 344,74 kPa (50 psi) durante 2 horas más. La mezcla de reacción se filtró a través de celite eluyendo con MeOH. Las aguas madre se concentraron, dando el aminofenol (2,7 g, 91 %). EM (m/z) 330,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). El aminofenol (2,7 g, 7,4 mmol) se recogió en etanol (73 ml) antes de añadir ortoformiato de trietilo (1,2 ml, 7,4 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se concentró sobre gel de sílice. La carga seca se purificó por cromatografía ultrarrápida (NH_3 2 M 0 $\rightarrow$ 10 %/MeOH en DCM). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron, dando un sólido de color rojo-pardo que se secó en un horno de vacío a 40 °C durante una noche (970 mg, 38 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,63 (s, 1H), 9,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,06

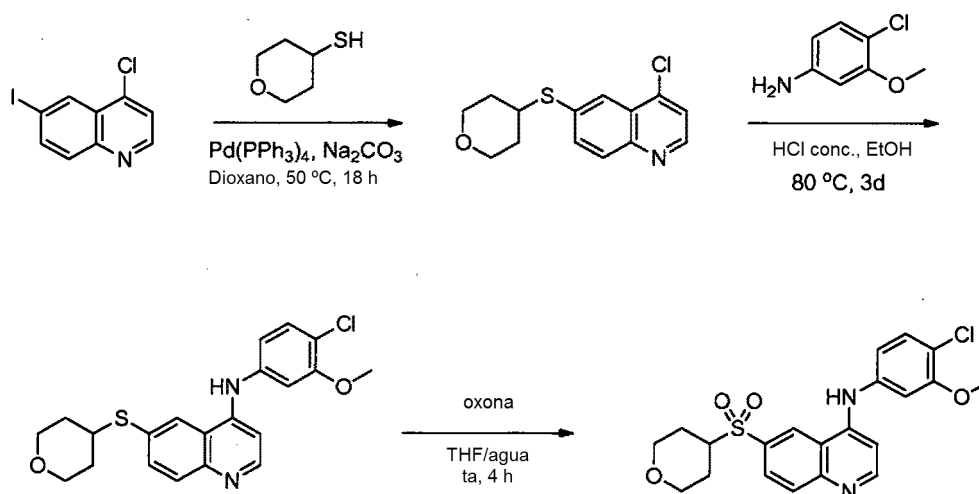
(d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,34 (s, 3H); EM (m/z) 340,1 ($M+H^+$).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente.

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM ($M+H^+$) ⁺	RMN
249		N-1,3-benzoxazol-5-il-6-[(1-metiletil)sulfonyl]-4-quinolinamina	368	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,66 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,00 - 8,14 (m, 2H), 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,6$, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,54 (spt, 1H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H)
250		N-1,3-benzoxazol-5-il-6-(4-morfolinilsulfonyl)-4-quinolinamina	411	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,8$, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,6$, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,62 - 3,71 (m, 4H), 2,92 - 3,01 (m, 4H)

5 Ejemplo 251

N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilsulfonyl)-4-quinolinamina



Etapa 1: 4-Cloro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iltio)quinolina: En un vial para microondas se añadieron 4-cloro-6-yodoquinolina (1,5 g, 5,18 mmol), carbonato sódico (2,317 g, 12,95 mmol), 1,4-dioxano (51,8 ml) y tetraquis (0,299 g, 0,259 mmol) y se purgaron con nitrógeno durante 10 min. Se añadió tetrahydro-2H-piran-4-tiol (0,643 g, 5,44 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 48 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de tiosulfato sódico/bicarbonato sódico (5:1, 2 M). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se cargaron en seco sobre sílice. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna (ISCO-Rf, columna de 120 g, metanol al 0-15 %/DCM), proporcionando 4-cloro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iltio)quinolina (1,25 g, 3,89 mmol, rendimiento del 75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,81 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 8,03 - 8,11 (m, 2 H), 7,89 (dd, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 1 H), 7,79 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 3,70 - 3,92 (m, 3 H), 3,46 (td, $J = 11,2$, 2,4 Hz, 2 H), 1,85 - 1,99 (m, 2 H), 1,48 - 1,66 (m, 2 H). EM (m/z) 280 ($M+H^+$).

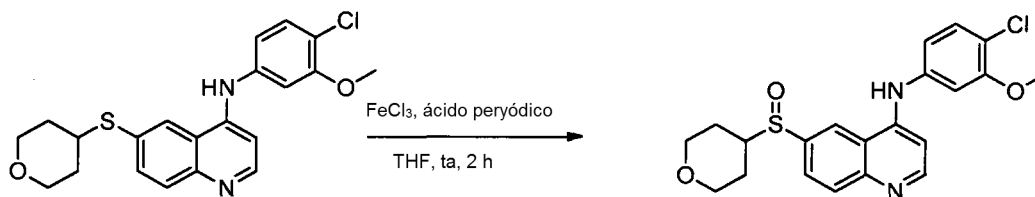
Etapa 2: N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iltio)-4-quinolinamina: Una mezcla de 4-cloro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iltio)quinolina (1,4 g, 5,00 mmol), 4-cloro-3-(metiloxi)anilina (0,789 g, 5,00 mmol) y etanol (16,68 ml) se trató con HCl concentrado (1 gota) y a 80 °C durante 3 d. La reacción se enfrió a ta, se vertió en éter dietílico (300 ml) y se filtró, proporcionando el producto en bruto (1 g). El material se repartió entre acetato de etilo y

bicarbonato sódico sat. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se cargaron en seco sobre gel de sílice y se purificaron a través de cromatografía en columna (ISCO-Rf, columna de 40 g, metanol al 0-10 %/DCM), proporcionando N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iltio)-4-quinolinamina (700 mg, 1,746 mmol, rendimiento del 34,9 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,07 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,70 - 7,79 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 3,81 - 3,90 (m, 5 H), 3,63 - 3,67 (m, 1 H), 3,40 (td, J = 11,2, 2,4 Hz, 2 H), 1,84 - 1,94 (m, 2 H), 1,48 - 1,62 (m, 2 H). EM (m/z) 401(M+H)+.

Etapa 3: N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilsulfonil)-4-quinolinamina: Una mezcla de N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iltio)-4-quinolinamina (150 mg, 0,374 mmol), oxona (253 mg, 0,412 mmol) y tetrahydrofurano (THF) (3741 µl) se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción era 3:1 de MP/sulfóxido. Se añadió agua (1 ml) y la reacción se agitó durante 2 h y se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se cargaron en seco sobre gel de sílice y se purificaron a través de cromatografía en columna (ISCO-Rf, 12 g, metanol al 0-10 %/DCM), proporcionando N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilsulfonil)-4-quinolinamina (90 mg, 0,206 mmol, rendimiento del 55,0 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,59 (s, 1 H), 9,00 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,63 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,96 - 8,14 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,09 - 7,22 (m, 2 H), 7,01 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 3,89 - 3,96 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,57 - 3,68 (m, 1 H), 3,25 - 3,31 (m, 2 H), 1,75 (s a, 2 H), 1,63 (dd, J = 12,6, 4,8 Hz, 2 H). EM (m/z) 433 (M+H)+.

Ejemplo 252

N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilsulfonil)-4-quinolinamina



Una mezcla de N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iltio)-4-quinolinamina (190 mg, 0,474 mmol), cloruro de hierro (III) (2,306 mg, 0,014 mmol) y tetrahydrofurano (THF) (1185 µl) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se añadió ácido peryódico (119 mg, 0,521 mmol). Después de 2 h, la reacción estaba completa ~75 % (comenzó a aparecer oxidación en exceso). La reacción se repartió entre DCM y 5:1 2 M de Na₂S₂O₃/NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM (1 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se cargaron en seco sobre gel de sílice y se purificaron a través de cromatografía en columna (ISCO-Rf, 12 g, MeOH al 0-10 %/DCM), proporcionando N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilsulfonil)-4-quinolinamina (118 mg, 0,283 mmol, rendimiento del 59,7 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,35 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,10 - 7,20 (m, 2 H), 7,00 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1 H), 3,87 (m, 5 H), 3,28 (m, 2 H), 3,09 - 3,20 (m, 1 H), 1,50 - 1,83 (m, 4 H). EM (m/z) 417 (M+H)+.

Composiciones farmacéuticas

Ejemplo A

Se preparan comprimidos usando procedimientos convencionales y se formulan del siguiente modo:

Ingrediente	Cantidad por comprimido
Compuesto del Ejemplo 1	5 mg
Celulosa microcristalina	100 mg
Lactosa	100 mg
Almidón glicolato sódico	30 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	237 mg

Ejemplo B

Se preparan cápsulas usando procedimientos convencionales y se formulan del siguiente modo:

Ingrediente	Cantidad por comprimido
Compuesto del Ejemplo 3	15 mg
Almidón en polvo	178 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	195 mg

Ensayo biológico:

Se desarrolló un ensayo de unión basado en polarización fluorescente para cuantificar la interacción de nuevos compuestos de ensayo en el bolsillo de unión a ATP de RIPK2, por competición con un ligando competitivo de ATP marcado de forma fluorescente. Se purificó RIPK2 marcada con FLAG His de longitud completa de un sistema de expresión de Baculovirus y se usó a una concentración final de ensayo de dos veces la K_D aparente. Un ligando marcado de forma fluorescente ácido (5-([2-([3-([4-(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-2-pirimidinil)amino]fenil]carbonil)amino)etil]amino}carbonil)-2-(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)benzoico, preparado como se describe a continuación) se usó a una concentración final de ensayo a 5 nM. Tanto la enzima como el ligando se prepararon en soluciones en HEPES 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, y CHAPS 1 mM. Los compuestos de ensayo se prepararon en DMSO al 100 % y se dispensaron 100 nl a pocillos individuales de una placa multipocillo. Después, se añadieron 5 ul de RIPK2 a los compuestos de ensayo a dos veces la concentración final de ensayo, y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la incubación, se añadieron 5 ul de la solución de ligando marcado de forma fluorescente, a cada reacción, a dos veces la concentración final de ensayo, y se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 10 minutos. Finalmente, las muestras se leyeron en un instrumento capaz de medir la polarización fluorescente. La inhibición del compuesto de ensayo se expresó como el porcentaje (%) de inhibición de controles internos de ensayo.

Para experimentos de respuesta a concentración, se ajustaron los datos normalizados y se determinaron las pCl_{50} usando técnicas convencionales. Por ejemplo, puede usarse la siguiente ecuación lógica de cuatro parámetros: $y = A + ((B-C)/(1+(10^x)/(10^C)^D))$, en la que: y es el % de actividad (% de inhibición) a una concentración especificada de compuesto; A es el % mínimo de actividad; B es el % máximo de actividad; C = $\log_{10}(Cl_{50})$; D= pendiente de Hill; x = $\log_{10}$ (concentración de compuesto [M]); y $pCl_{50} = (-C)$.

Las pCl_{50} se promediaron para determinar un valor medio, para un mínimo de 2 experimentos. Determinadas usando el procedimiento anterior, cada uno de los compuestos de los Ejemplos 1-252 mostraron una pCl_{50} mayor de 6,0. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 12 inhibió la quinasa de RIP2 en el procedimiento anterior con una pCl_{50} media de 6,4 y los compuestos de los Ejemplos 75 y 106 inhibieron cada uno la quinasa de RIP2 en el procedimiento anterior con una pCl_{50} media de 6,9.

Preparación de RIPK2 marcada con FLAG His:

Se adquirió el ADNc de longitud completa de RIPK2 humano (serina-treonina quinasa 2 de interacción con receptor) en Invitrogen (Carlsbad, California, EEUU, Clon ID: IOH6368, RIPK2-pENTR 221). Se usó clonación Gateway® LR para recombinar de forma específica de sitio RIPK2 cadena abajo a una marca FLAG-6His N-terminal contenida dentro del vector de destino pDEST8-FLAG-His6 de acuerdo con el protocolo descrito por Invitrogen. Se realizó transfección en células de insecto de *Spodoptera frugiperda* (Sf9) usando Cellfectin® (Invitrogen), de acuerdo con el protocolo del fabricante.

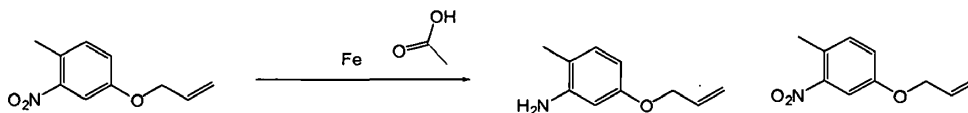
Las células Sf9 se cultivaron en medio de cultivo Excell 420 (SAFC Biosciences, Lenexa, Kansas, EEUU; Andover, Hampshire RU) a 27 °C, 80 rpm en matraz de agitación hasta un volumen suficiente para inocular un biorreactor. Las células se cultivaron en un biorreactor de 50 litros de volumen de trabajo (Applikon, Foster City, California, EEUU; Schiedam, Países Bajos) a 27 °C, 30 % de oxígeno disuelto y una velocidad de agitación de 60-140 rpm hasta conseguirse el volumen necesario con una concentración celular de aproximadamente 3,7x10⁶ células/ml. Las células de insecto se infectaron con Baculovirus a una multiplicidad de infección (MOI) de 12,7. El cultivo se continuó durante una fase de expresión de 43 horas. Las células infectadas se retiraron del medio de cultivo por centrifugación a 2500 g usando una centrífuga continua Viafuge (Carr) a un caudal de 80 litros/hora. El sedimento celular se congeló inmediatamente y posteriormente se suministró para purificación.

Se resuspendieron 9,83 x 10¹⁰ células de insecto en 1,4 l de tampón de lisis (Tris 50 mM (pH 8,0), NaCl 150 mM, NaF 0,5 mM, Triton X-100 al 0,1 %, 1 ml/litro de conjunto de cóctel de inhibidor de proteasa III (disponible en EMD Group; CalBiochem/Merck Biosciences, Gibbstown, New Jersey, EEUU; Damstadt, Alemania) y se procesaron por homogeneización en dounce en hielo. La suspensión después se aclaró por centrifugación a 47.900 g durante 2 horas, a 4 °C. El lisado se decantó del sedimento insoluble y se cargó a un caudal lineal de 16 cm/h en una columna de afinidad de 55 ml de FLAG-M2 (2,6 x 10,4 cm) que se había pre-equilibrado con 10 volúmenes de columna de tampón A (Tris 50 mM (pH 8,0), NaCl 150 mM, NaF 0,5 mM, 1 ml/litro de conjunto de cóctel de inhibidor de proteasa III). La columna después se lavó con 15 volúmenes de columna de tampón A, y se eluyó con 6 volúmenes de

columna de tampón B (tampón A + 150 µg/ml de péptido FLAG 3X) a un caudal lineal de 57 cm/h. Las fracciones identificadas por SDS-PAGE como que contenían la proteína de interés se dializaron para retirar el péptido FLAG 3X de la preparación frente a 5 l de tampón A (que no contenía el cóctel de inhibidor de proteasa) durante una noche, usando conductos de diálisis plegados SnakeSkin de 10 kDa de PCPM. El procedimiento de purificación produjo 11,3 mg de proteína total, con la RIPK2 presente al 40 % de pureza por exploración de densitometría en gel, y la identidad se confirmó por dactiloscopia de masa peptídica. Las proteínas contaminantes principales en la preparación se identificaron como especies degradadas de menor peso molecular de RIPK2.

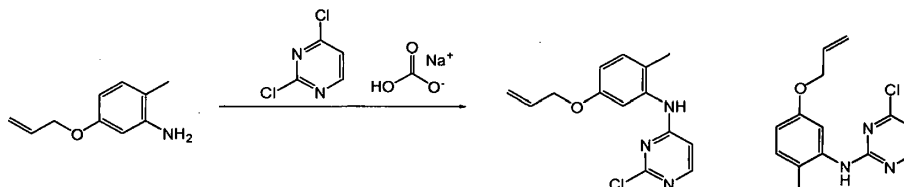
Preparación de ligando fluorescente:

2-Metil-5-(2-propen-1-iloxi)anilina:



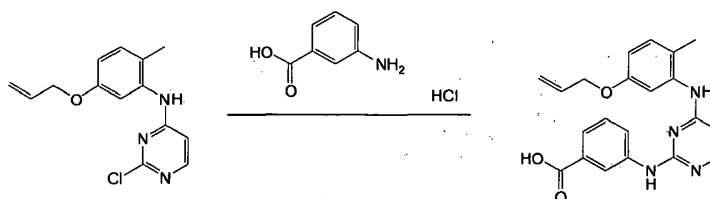
Se disolvió 1-metil-2-nitro-4-(2-propen-1-iloxi)benzeno (25,2 g, 130 mmol) en etanol (280 ml), agua (28 ml) y ácido acético (5,6 ml, 98 mmol). Se añadió hierro (29,1 g, 522 mmol) en seis porciones. La reacción se agitó durante 72 horas, y después se añadió más cantidad de ácido acético (5,6 ml, 98 mmol) y 4 equiv. de hierro. La mezcla se filtró a través de celite aclarando con EtOH y agua y los filtrados se concentraron para retirar el EtOH. Se añadió éter dietílico (300 ml) junto con 100 ml de HCl 2 N. Las fases se separaron y la fase de éter se extrajo con 2 x 100 ml de HCl 2 N. La fase acuosa ácida se hizo lentamente a pH 9 con gránulos de NaOH, y después se añadió diclorometano (DCM, 300 ml). La emulsión resultante se filtró usando un embudo Buchner. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, dando un aceite de color rojo oscuro (15,2 g). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de sílice de 120 g eluyendo con EtOAc al 5-15 %/hexanos durante 30 min y después EtOAc al 15-30 %/hexanos durante 10 min, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo. EM (m/z) RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 4,51 (dt, J = 5,29, 1,51 Hz, 2 H) 5,29 (dd, J = 10,45, 1,38 Hz, 1 H) 5,38 - 5,46 (m, 1 H) 5,99 - 6,12 (m, 1 H) 6,01 - 6,10 (m, 1 H) 6,46 (dd, J = 8,31, 2,52 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 2,52 Hz, 1 H) 7,01 (d, J = 8,56 Hz, 1 H); 164 (M+H+).

2-Cloro-N-[2-metil-5-(2-propen-1-iloxi)fenil]-4-pirimidinamina:



Se disolvió 2-metil-5-(2-propen-1-iloxi)anilina (11,8 g, 72,3 mmol) en *tert*-butanol (103 ml) y se añadió 2,4-dicloropirimidina (10,77 g, 72,3 mmol) seguido de bicarbonato sódico (18,22 g, 217 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 17 h y después se añadió más cantidad de 1,4-dicloropirimidina (5,38 g, 36,6 mmol) y la reacción se agitó durante 6 días. Se añadió más cantidad de 2,4-dicloropirimidina (2,69 g, 17,8 mmol) y la reacción se agitó durante 2 días. La reacción se enfrió a temp. ambiente diluyendo con EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 330 g de sílice eluyendo con EtOAc al 1-20 %/hexanos durante 30 min y después EtOAc al 20 %/hexanos durante 50 min, dando el compuesto del título (15,1 g). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 4,54 (d, J = 5,29 Hz, 2 H) 5,32 (dd, J = 10,45, 1,38 Hz, 1 H) 5,42 (dd, J = 17,37, 1,51 Hz, 1 H) 5,99 - 6,12 (m, 1 H) 6,35 (d, J = 5,79 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 8,44, 2,64 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 2,52 Hz, 6 H) 7,14 (s a, 6 H) 7,21 (d, J = 8,56 Hz, 7 H) 8,10 (d, J = 5,79 Hz, 6 H); EM (m/z) 276 (M+H+).

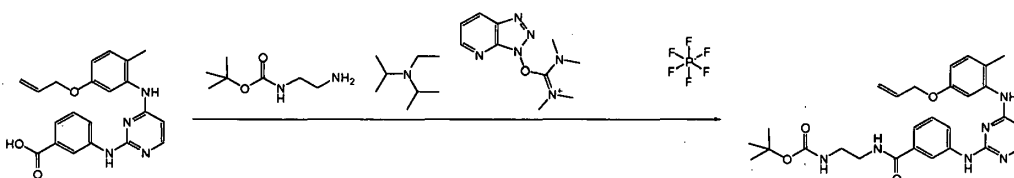
Ácido 3-[(4-[(2-metil-5-(2-propen-1-iloxi)fenil)amino]-2-pirimidinil)amino]benzoico:



Se disolvieron 2-cloro-N-[2-metil-5-(2-propen-1-iloxi)fenil]-4-pirimidinamina (8 g, 29,0 mmol), ácido 3-aminobenzoico (3,98 g, 29,0 mmol) y HCl (14,51 ml, 29,0 mmol) en acetona (58,0 ml) y agua (58,0 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 48 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente pasando aire por ésta y se formó un sólido. Se

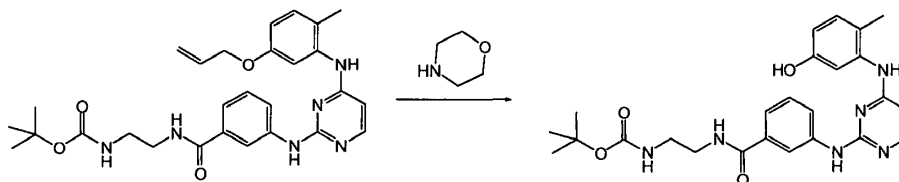
añadió agua (150 ml) y el sólido se filtró lavando con 3 x 50 ml de agua. El sólido se secó en el embudo de vacío durante una noche, proporcionando el compuesto deseado (10,9 g). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 2,21 (s, 3 H) 4,47 (d, J = 5,04 Hz, 2 H) 5,24 (dd, J = 10,58, 1,51 Hz, 1 H) 5,37 (dd, J = 17,25, 1,64 Hz, 1 H) 5,97 - 6,09 (m, 4 H) 6,29 - 6,39 (m, 1 H) 6,89 (dd, J = 8,44, 2,64 Hz, 4 H) 6,96 (d, J = 2,77 Hz, 1 H) 7,04 (ninguno, 0 H) 7,23 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 1 H) 7,75 - 7,79 (m, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 7,30 Hz, 3 H) 7,98 - 8,09 (m, 3 H); EM (m/z) 377 (M+H⁺).

{2-[(3-[(4-[(2-Metil-5-(2-propen-1-iloxi)fenil]amino)-2-pirimidinil]amino)fenil] carbonil]amino]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo:



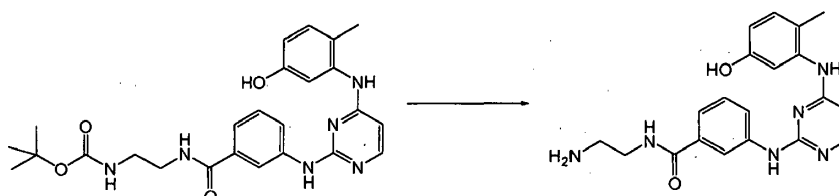
- 10 Una solución de ácido 3-[(4-[(2-metil-5-(2-propen-1-iloxi)fenil]amino)-2-pirimidinil]amino]benzoico (6,83 g, 18,15 mmol) y DIEA (9,51 ml, 54,4 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (51,8 ml) se trató con éster terc-butílico del ácido N-(2-aminoetil) carbámico (3,20 g, 19,96 mmol) y HATU (8,28 g, 21,77 mmol). Se añadió EtOAc/Et₂O (400 ml, 1:1) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 300 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título (8,3 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,15 (s, 3 H) 3,09 (c, J = 6,19 Hz, 2 H) 3,27 (c, J = 6,19 Hz, 2 H) 4,51 (d, J = 5,27 Hz, 2 H) 5,24 (dd, J = 10,54, 1,51 Hz, 1 H) 5,37 (dd, J = 17,32, 1,76 Hz, 1 H) 6,02 (m, J = 17,29, 10,51, 5,18, 5,18 Hz, 1 H) 6,13 (d, J = 5,77 Hz, 1 H) 6,73 (dd, J = 8,41, 2,63 Hz, 1 H) 6,90 (t, J = 5,65 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 2,51 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 7,17 - 7,22 (m, 1 H) 7,28 (d, J = 7,78 Hz, 1 H) 7,94 - 7,99 (m, 2 H) 7,99 - 8,05 (m, 2 H) 8,26 (t, J = 5,65 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H); EM (m/z) 519 (M+H⁺).

- 20 [2-[(3-[(4-[(5-Hidroxi-2-metilfenil]amino)-2-pirimidinil]amino)fenil]carbonil] amino]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo:



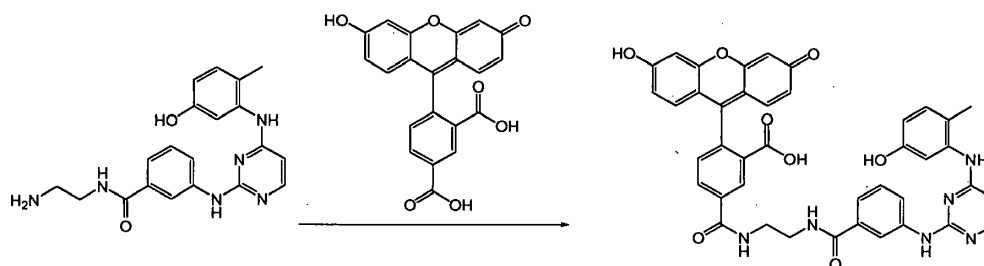
Se disolvieron {2-[(3-[(4-[(2-metil-5-(2-propen-1-iloxi)fenil]amino)-2-pirimidinil]amino)fenil]carbonil]amino]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (5,5 g, 10,61 mmol) y morfolina (1,016 ml, 11,67 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (42,4 ml). La atmósfera se intercambió por nitrógeno y después se trató con tetraquis (1,226 g, 1,061 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con agua (3 x 200 ml) y después salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a aproximadamente 50 ml y se dejó en reposo durante una noche. Se formó un sólido y a la suspensión se le añadieron 50 ml de éter. El sólido se filtró lavando con éter, dando el producto deseado en forma de un sólido de color naranja (4,75 g). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 2,17 (s, 3 H) 3,29 (t, J = 6,04 Hz, 2 H) 3,46 (t, J = 6,17 Hz, 2 H) 6,04 (d, J = 6,04 Hz, 1 H) 6,65 (dd, J = 8,31, 2,52 Hz, 1 H) 6,87 (d, J = 2,52 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,53 - 7,61 (m, 1 H) 7,62 - 7,70 (m, 2 H) 7,75 (d, J = 8,06 Hz, 1 H) 7,91 (d, J = 6,04 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H); EM (m/z) 479 (M+H⁺).

N-(2-Aminoetil)-3-[(4-[(5-hidroxi-2-metilfenil]amino)-2-pirimidinil]amino)benzamida:



- 35 Se disolvió [2-[(3-[(4-[(5-hidroxi-2-metilfenil]amino)-2-pirimidinil]amino)fenil]carbonil]amino]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (4,75 g, 8,93 mmol) (contaminado con tetraquis o entidades relacionadas) en diclorometano (DCM) (28,6 ml) y ácido trifluoroacético (TFA) (7,15 ml). La reacción se concentró, dando el producto deseado en forma de la sal TFA que contenía las mismas impurezas que van en la reacción (6,5 g). EM (m/z) 379 (M+H⁺).

Ácido 5-([2-([3-([4-[(5-Hidroxi-2-metilfenil)amino]-2-pirimidinil)amino]fenil]carbonil)amino)etil]amino)carbonil)-2-(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)benzoico:



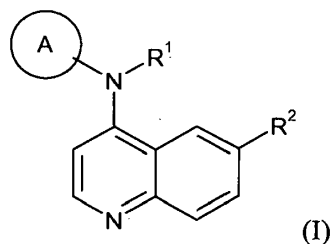
A una suspensión de N-(2-aminoetil)-3-([4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-2-pirimidinil)amino)benzamida (1 g, 1,319 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (13,19 ml) se le añadieron 5-FAM (isómero individual 5-carboxifluoresceína) (0,397 g, 1,055 mmol), trietilamina (0,919 ml, 6,60 mmol), EDC (0,506 g, 2,64 mmol) y HOBT (0,202 g, 1,319 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después el pH se ajustó a 3 con HCl 2 N. La solución se extrajo con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (1 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título. EM (m/z) 737 (M+H⁺).

Ensayo biológico *in vivo*

La eficacia de los inhibidores de RIP2 de la presente invención también puede evaluarse *in vivo* en roedores. La administración intraperitoneal (*i.p.*) o intravenosa (*i.v.*) de L18-MDP en ratones ha demostrado inducir una respuesta inflamatoria a través de la activación de la ruta de señalización de NOD2 (Rosenweig, H. L., y col. 2008. Journal of Leukocyte Biology 84:529-536). El nivel de la respuesta inflamatoria en los ratones/ratas tratadas con L18-MDP se controló usando técnicas convencionales midiendo aumentos en los niveles de citoquinas (IL8, TNF α , IL6 y IL-1 β) en suero y/o fluido de lavado peritoneal y midiendo el flujo entrante de neutrófilos en el espacio peritoneal (cuando se dosifica L18-MDP *i.p.*). La inhibición de la respuesta inflamatoria inducida por L18-MDP en roedores tratados puede demostrarse por pre-dosificación oral con compuestos seleccionados de la presente invención, después midiendo y comparando los niveles de citoquinas (IL8, TNF α , IL6 y IL-1 β) en suero y/o fluido de lavado peritoneal y midiendo el flujo de entrada de neutrófilos en el espacio peritoneal (cuando se dosifica L18-MDP *i.p.*) usando técnicas convencionales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)



en la que:

- 5 R^1 es H, $-\text{SO}_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-\text{CO}(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o $\text{fenil}(\text{alquil } C_1-C_4)-$;
 R^2 es $-\text{SR}^a$, $-\text{SOR}^a$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ o $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, en la que
 R^a es alquilo (C_1-C_6), halo-alquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo de 4-7
miembros, arilo o heteroarilo, en la que:
dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos cada uno independientemente
10 seleccionado entre ciano, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-alcoxi (C_2-C_6), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } (C_1-C_4)$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-\text{CON}(\text{alquil } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquil } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, amino, $(\text{alquil } C_1-C_4)\text{amino-}$, $(\text{alquil } C_1-C_4)(\text{alquil } C_1-C_4)\text{amino-}$,
cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7
miembros y $(\text{fenil})(\text{alquil } C_1-C_4)\text{amino-}$, en la que dicho cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo, $(\text{fenil})(\text{alquil } C_1-C_4)\text{amino-}$,
15 heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está
opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, $-\text{CF}_3$,
alquilo (C_1-C_4), hidroxi-alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4),
dicho cicloalquilo (C_3-C_7) o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos
cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, $-\text{CF}_3$, hidroxilo, amino, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquil
20 $(C_1-C_4)-$, alcoxi (C_1-C_4)-carbonil-, hidroxi-alquil (C_1-C_4)-, oxo y alcoxi (C_1-C_4), y
dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente
seleccionado entre halógeno, $-\text{CF}_3$, hidroxilo, amino, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquil (C_1-C_4)-, hidroxi-alquil (C_1-C_4)- y
alcoxi (C_1-C_4);
 R^b es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo o heteroarilo, en la que:
dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos cada uno independientemente
25 seleccionado entre ciano, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-alcoxi (C_2-C_6), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } (C_1-C_4)$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-\text{CON}(\text{alquil } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquil } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, amino, $(\text{alquil } C_1-C_4)\text{amino-}$, $(\text{alquil } C_1-C_4)(\text{alquil } C_1-C_4)\text{amino-}$,
cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7
miembros y $(\text{fenil})(\text{alquil } C_1-C_4)\text{amino-}$, en la que dicho cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo, $(\text{fenil})(\text{alquil } C_1-C_4)\text{amino-}$,
30 heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está
opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, $-\text{CF}_3$,
alquilo (C_1-C_4), hidroxi-alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4),
dicho cicloalquilo (C_3-C_7) o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos
cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, $-\text{CF}_3$, hidroxilo, amino, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquil
35 $(C_1-C_4)-$, alcoxi (C_1-C_4)-carbonil-, hidroxi-alquil (C_1-C_4)-, oxo y alcoxi (C_1-C_4), y
dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente
seleccionado entre halógeno, $-\text{CF}_3$, hidroxilo, amino, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquil (C_1-C_4)-, hidroxi-alquil (C_1-C_4)- y
alcoxi (C_1-C_4);
 R^c es H, alcoxi (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_6);
o R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3-7
miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales en el
anillo cada uno independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en la que dicho
heterocicloalquilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos
cada uno independientemente seleccionado entre alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), fenil-alquil (C_1-C_4)-,
45 hidroxilo, hidroxi-alquil (C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , amino, $(\text{alquil } C_1-C_4)\text{amino-}$, $(\text{alquil } C_1-C_4)(\text{alquil } C_1-C_4)\text{amino-}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } (C_1-C_4)$, $-\text{COalquilo } (C_1-C_4)$, $-\text{CO}(\text{heterocicloalquilo de 4-7 miembros})$, $-\text{CONH}_2$,
 $-\text{CONH}(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-\text{CON}(\text{alquil } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-\text{SO}_2\text{alquilo } (C_1-C_4)$, $-\text{SO}_2(\text{heterocicloalquilo de 4-7 miembros})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquil } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$;
A es fenilo o aril-alquil (C_1-C_4)-, sustituido por R^3 , R^4 y R^5 , en la que:
 R^3 es H, hidroxilo, halógeno, $-\text{CF}_3$, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4);
 R^4 es H, halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fenoxi, fenil-alcoxi (C_1-C_4), hidroxilo,
hidroxi-alquil (C_1-C_4)-, o aminocarbonilo, en la que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C_1-C_4)- está
opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, $-\text{CF}_3$,
55 alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4); y

R⁵ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); o
A es fenilo o piridinilo, sustituido por R⁶, R⁷ y R⁸, en la que:

R⁶ y R⁷ están situados en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre N, O y S, cuyo grupo heterocíclico de 5 miembros está sustituido con R⁹; en la que uno de R⁸ o R⁹ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, o aminocarbonilo, donde el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y el otro de R⁸ o R⁹ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); o

A es pirazolilo, sustituido con R¹⁰ y R¹¹, en la que:

R¹⁰ y R¹¹ están situados en átomos de carbono adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido por R¹² y R¹³; en la que R¹² es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, o aminocarbonilo, en la que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y R¹³ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);

con la condición de que el compuesto no sea:

2-fluoro-5[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinyl]amino]-1,4-benzenodiol;
N-(ciclopropilmetil)-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinasulfonamida;
4-metil-3-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinyl]amino]-fenol;
4-cloro-2-fluoro-5-[[6-(metilsulfonyl)-4-quinolinyl]amino]-fenol; o
4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-N-(1-metiletil)-6-quinolinacarboxamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R¹ es H, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), (alquilo C₁-C₄) o fenil(alquil C₁-C₄)-;

R² es -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NH₂, -SO₂NR^bR^c o -CONR^bR^c, en el que

R^a o R^b es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo o heteroarilo, en el que:

dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos cada uno independientemente seleccionado entre ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, en el que dicho cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), dicho cicloalquilo (C₃-C₇) o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄)-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, oxo y alcoxi (C₁-C₄), y dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄)-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)- y alcoxi (C₁-C₄);

R^c es H, alcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₆);

o R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que dicho heterocicloalquilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), fenil-alquil (C₁-C₄)-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -COalquilo (C₁-C₄), -CO(heterocicloalquilo de 4-7 miembros), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -SO₂(heterocicloalquilo de 4-7 miembros), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄) y -SO₂N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄);

A es fenilo o aril-alquil (C₁-C₄)-, sustituido por R³, R⁴ y R⁵, en el que:

R³ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);

R⁴ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-

C₄)- está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y
R⁵ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); o

A es fenilo sustituido por R⁶, R⁷ y R⁸, en el que:

- 5 R⁶ y R⁷ están situados en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre N, O y S, cuyo grupo heterocíclico de 5 miembros está sustituido con R⁹;
en el que uno de R⁸ o R⁹ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, o aminocarbonilo, donde el resto fenilo de dicho fenoxi o
10 fenil-alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y
el otro de R⁸ o R⁹ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); o

A es pirazolilo, sustituido con R¹⁰ y R¹¹, en el que:

- 15 R¹⁰ y R¹¹ están situados en átomos de carbono adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido por R¹² y R¹³;
en el que R¹² es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente
20 seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y
R¹³ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄).

3. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R¹ es H.

4. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R² es -SO₂R^a.

- 25 5. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^a es alquilo (C₁-C₆) y dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre hidroxilo; alcoxi (C₁-C₂); alcoxi (C₁-C₂)-alcoxi (C₂-C₃)-; amino; (alquil C₁-C₃)amino-; (alquil C₁-C₃)(alquil C₁-C₂)amino-; (fenil)(alquil C₁-C₂)amino-; -CO₂alquilo (C₁-C₂); -CONH₂; -SO₂alquilo (C₁-C₂); y un cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄) o hidroxi-alquilo (C₁-C₄);
30 heterocicloalquilo de 4-6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄); heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄); fenilo; o heteroarilo de 9-10 miembros.

6. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^a es heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo sustituido,
dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros está sustituido con alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)carbonil- o bencilo,
35 dicho heteroarilo de 5-6 miembros está sustituido con alquilo (C₁-C₄) o hidroxi-alquilo (C₁-C₄), y dicho fenilo está sustituido con amino.

7. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^a es -CH₃, -CF₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CO₂H, -C(CH₃)₂CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂, -C(CH₃)₂CO₂CH₃, [1-(2-hidroxietil)ciclopropil]metil-, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, -CH₂-tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, 2-metiltetrahidrofurano-3-ilo, -CH₂-tetrahidrofurano-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, fenilo, bencilo, -CH₂CH₂CH₂-fenilo, 4-amino-fenil-, piridin-4-ilo, -CH₂-(6-metil-piridin-2-ilo), piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-il-, 1-((CH₃)₃C-O-CO-piperidin-4-il-, -CH₂-piperidin-4-ilo, -CH₂CH₂-morfolin-4-ilo, -CH₂CH₂CH₂-morfolin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, -CH₂CH₂-indol-3-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, (3R)-1-bencil-pirrolidin-3-il-, -CH₂CH₂-pirrolidin-1-ilo, -CH₂-bencimidazol-2-ilo, -CH₂CH₂CH₂-imidazol-1-ilo, -CH₂CH₂-imidazol-4-ilo, -CH₂CH₂-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo), (2S)-1-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)prop-2-ilo, 3-[metil(fenil)amino]prop-1-ilo, tetrahidro-2H-tiopian-4-ilo o 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopian-4-ilo.

- 50 8. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que A es fenilo o fenil-alquil (C₁-C₄)-, en el que cualquier fenilo está sustituido con R³, R⁴ y R⁵, en el que:

R³ es H, hidroxilo, halógeno, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);
R⁴ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenil-alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-, o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi (C₁-C₄)- está
55 opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y
R⁵ es H, hidroxilo, halógeno; hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄).

9. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que

A es fenilo, 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 2-hidroxi-5-fluoro-fenilo, 2-hidroxi-4-fluoro-fenilo, 3-hidroxi-4-fluoro-fenilo, 3-hidroxi-4-cloro-fenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 2-fluoro-4-hidroxi-fenilo, 2-fluoro-5-hidroxi-fenilo, 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo, 2-metil-6-hidroxi-fenilo, 3-metil-5-hidroxi-fenilo, 2-cloro-5-hidroxi-fenilo, 2-cloro-4-hidroxi-fenilo, 3-cloro-4-hidroxi-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4,5-tricloro-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2-metil-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-3-hidroxi-4-metil-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-metil-3-hidroxi-fenilo, 2-metil-5-hidroxi-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 2,4-dimetil-5-hidroxi-fenilo, 2,4-dimetil-5-metoxi-fenilo, 3-hidroxi-4-metil-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 3-metoxi-4-fluoro-fenilo, 3-metoxi-4-cloro-fenilo, 3-metoxi-4-bromo-fenilo, 3-hidroximetil-fenilo, 2-metil-5-hidroximetil-fenilo, 4-fenoxi-fenilo o 4-[(2-clorofenil)metoxi]fenilo.

10. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que A es un 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinilo o [1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄).

11. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que A es un grupo opcionalmente sustituido indol-6-ilo, indazol-3-ilo, indazol-6-ilo, 1*H*-1,2,3-benzotriazol-4-ilo, 1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzoxatiol-2-on-5-ilo, benzofuran-4-ilo, benzotiazol-4-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzoxazol-5-ilo o 1,2-benzoisoxazol-6-ilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, cloro, flúor, bromo, -CF₃, ciano, hidroximetil-, metilo, metoxi o aminocarbonilo.

12. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que A es indol-6-ilo, indazol-3-ilo, indazol-6-ilo, 5-metoxi-indazol-3-ilo, 5-fluoro-indazol-3-ilo, 4-cloro-indazol-3-ilo, 5-cloro-indazol-3-ilo, 6-cloro-indazol-3-ilo, 7-trifluorometil-indazol-3-ilo, 7-cloro-indazol-3-ilo, 1-metil-indazol-3-ilo, 5-ciano-indazol-6-ilo, 7-metil-indazol-6-ilo, 5-aminocarbonil-indazol-6-ilo, 3-fluoro-indazol-6-ilo, 3-metil-indazol-6-ilo, 1*H*-1,2,3-benzotriazol-4-ilo, 1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-ilo, 5-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-ilo, 5-fluoro-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 5-cloro-1,3-benzodioxol-4-ilo, 2-oxo-1,3-benzoxatiol-5-ilo, benzofuran-4-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 6-metil-benzotiazol-5-ilo, 6-fluorobenzotiazol-5-ilo, 4-metil-benzotiazol-5-ilo, 4-fluoro-benzotiazol-5-ilo, 4-cloro-benzotiazol-5-ilo, 4-bromo-benzotiazol-5-ilo, benzoxazol-5-ilo, 1,2-benzoisoxazol-6-ilo, 2,1-bencisotiazol-6-ilo, 5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, 5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, 5-fluoro-6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo o [1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-6-ilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(2-metilfenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 4-cloro-2-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 4-fluoro-2-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
N-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 3-fluoro-4-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 2-cloro-4-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 3-metil-2-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 4-cloro-3-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 3-cloro-4-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 4-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 2-fluoro-4-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
N-1*H*-indol-6-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 5-fluoro-2-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol
 2-cloro-6-metil-3-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 6-(metilsulfonil)-*N*-fenil-4-quinolinamina,
N-(2-fluorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(2,5-difluorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(2,6-difluorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(2,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(2,4-dimetilfenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(3,5-difluorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(5-fluoro-2-metilfenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(3-clorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(4-fluorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(4-clorofenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 (4-metil-3-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenil)metanol,
N-(4-metil-3-(metiloxi)fenil)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 (3-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenil)metanol,

N-1,3-benzodioxol-4-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(4-[(2-clorofenil)metil]oxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 2-fluoro-5-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 4-fluoro-3-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 5 2,4-dimetil-5-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 3-metil-5-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
N-1*H*-1,2,3-benzotriazol-4-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 5-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]-1,3-benzoxatiol-2-ona,
N-(4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 10 *N*-(5-fluoro-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina
N-(5-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1,2,3-benzotiadiazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1,2-bencisoxazol-6-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 15 *N*-[2,4-dimetil-5-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 6-(metilsulfonil)-*N*-[4-(feniloxi)fenil]-4-quinolinamina,
N-[3-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 2-metil-3-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 2-metil-5-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
N-[2-cloro-5-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 20 *N*-[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 3-metil-4-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
 6-(metilsulfonil)-*N*-fenil-4-quinolinamina,
N-1-benzofuran-4-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-[4-bromo-3-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 25 2-cloro-5-[[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]amino]fenol,
N-1,3-benzotiazol-6-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-2*H*-indazol-3-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
N-1*H*-indazol-6-il-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 30 *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-(etilsulfonil)-4-quinolinamina,
 6-(etilsulfonil)-*N*-1*H*-indazol-6-il-4-quinolinamina,
 6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinil]amino)-1*H*-indazol-5-carboxamida,
 6-[(1-metiletil)sulfonil]-*N*-(7-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-quinolinamina,
N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 35 6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinil]amino)-1*H*-indazol-5-carbonitrilo,
N-1*H*-indazol-3-il-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 6-[(1-metiletil)sulfonil]-*N*-[5-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-quinolinamina,
N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
N-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 40 *N*-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(3-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(4-cloro-1*H*-indazol-3-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(5-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 45 *N*-(5-cloro-1*H*-indazol-3-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(6-cloro-1*H*-indazol-3-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1*H*-indazol-6-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-*N*-(5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-4-quinolinamina,
N-(5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 50 *N*-(4-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(4-bromo-1,3-benzotiazol-5-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(4-cloro-1,3-benzotiazol-5-il)-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-*N*-(5-fluoro-1*N*-pirazolo[3,4-6]piridin-3-il)-4-quinolinamina,
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-*N*-(5-fluoro-6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-4-quinolinamina,
 55 6-[(1-metiletil)sulfonil]-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)-4-quinolinamina,
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-*N*-1*H*-indazol-6-il-4-quinolinamina,
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-*N*-(3-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-4-quinolinamina,
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-quinolinamina,
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-*N*-1*H*-indazol-3-il-4-quinolinamina,
 60 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-*N*-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-4-quinolinamina,
N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
N-(3-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 6-[(1-metiletil)sulfonil]-*N*-(3-metil-*N*-indazol-6-il)-4-quinolinamina,
 6-[(1-metiletil)sulfonil]-*N*-[7-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il]-4-quinolinamina,
 65 *N*-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-[(trifluorometil)sulfonil]-4-quinolinamina,
N-(6-(((tetrahidrofurano-2-il)metil)sulfonil)quinolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,

4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-[(trifluorometil)sulfonil]quinolina,
N-(6-(terc-butilsulfonil)quinolin-4-il)tiazolo[5,4-*b*]piridin-6-amina,
 6-[(1-metiletil)sulfonil]-*N*[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-6-il-4-quinolinamina,
N-2,1,3-benzoxadiazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
 5 3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-3-metil-1-butanol,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(fenilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(ciclopropil sulfonil)-4-quinolinamina,
 6-(metilsulfonil)-*N*-(2-feniletil)-4-quinolinamina,
 6-[(4-aminofenil)sulfonil]-*N*-1,3-benzotiazol-5-il-4-quinolinamina,
 10 *N*³-metilideno-4-(metiltio)-*N*¹-[6-(propilsulfonil)-4-quinolinil]-1,3-bencenodiamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(ciclohexilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(4-piridinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-3-metil-1-butanol,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(etilsulfonil)-4-quinolinamina,
 15 3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-1-propanol,
 4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-1-butanol,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]etanol,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-quinolinamina,
 20 *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metilpropil)tio]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(etiltio)-4-quinolinamina,
 6-[(2-aminoetil)tio]-*N*-1,3-benzotiazol-5-il-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(ciclopentiltio)-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(ciclopentil sulfonil)-4-quinolinamina,
 25 3-[[4-(1*H*-indazol-6-ilamino)-6-quinolinil]tio]-3-metil-1-butanol,
 3-[[4-(1*H*-indazol-6-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-3-metil-1-butanol,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metil-4-piperidinil)tio]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(2-pirimidiniltio)-4-quinolinamina,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-1-propanol,
 30 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-1-propanol,
 2-[1-(([[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]metil)ciclopropil]etanol,
 2-[1-(([[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]metil)ciclopropil]etanol,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-metil-1-propanol,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-2-metil-1-propanol,
 35 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-metil-1-propanol
 2-[[4-(1*H*-indazol-6-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-metil-1-propanol,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-2-metilpropanoato de metilo,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-metilpropanoato de metilo,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[1,1-dimetil-3-(metiloxi)propil]tio]-4-quinolinamina,
 40 *N*-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-4-quinolinamina,
 2-[[4-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)amino]-6-quinolinil]sulfonil]etanol,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-(1*H*-imidazol-4-ilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)-4-quinolinamina,
 45 *N*-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-(tetrahidro-3-furanilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(2-metiltetrahidro-3-furanil)sulfonil]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(metiloxi)etil]sulfonil]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(metiltio)-4-quinolinamina,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio] etanol,
 50 *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(dietilamino)etil]tio]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(dietilamino)etil]sulfonil]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahidro-3-furaniltio)-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahidro-3-furanilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iltio)-4-quinolinamina,
 55 *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(2-propen-1-ilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(4-morfolinil)etil]tio]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)etil]tio]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[[2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)etil]sulfonil]-4-quinolinamina,
 60 *N*-(6-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)quinolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,
 4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo,
 4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(2,2,2-trifluoroetil)tio]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 65 *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-iltio)-4-quinolinamina,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]etanol,

N-(6-(((3,5)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)sulfonil)quinolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,
N-(6-(((3*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)sulfonil)quinolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]etanol,
 5 *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metiletil)tio]-4-quinolinamina,
 ácido 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]tio]-2-metilpropanoico,
 ácido 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-metilpropanoico,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)sulfonil]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(4-piperidinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 10 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]etanol,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-((*R*)metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-((*S*)metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-*N*-(fenilmetil)-6-quinolinacarboxamida,
N-ciclohexil-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinacarboxamida,
 15 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-*N*-(3-fenilpropil)-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-*N*-[(3*R*)-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-*N*-[3-[metil(fenil)amino]propil]-6-quinolinacarboxamida,
 20 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]-6-quinolinacarboxamida,
N-[(1*S*)-2-hidroxi-1-(1*H*-imidazol-4-ilmetil)etil]-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinacarboxamida,
N-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-*N*-[2-(1-pirrolidinil)etil]-6-quinolinacarboxamida,
 25 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-quinolinacarboxamida,
 4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-*N*-[(6-metil-2-piridinil)etil]-6-quinolinacarboxamida,
N-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-6-quinolinacarboxamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-(fenilmetil)-6-quinolinacarboxamida,
 30 *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-(4-morfolinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 4-(1,3-benzotiazol-3-ilamino)-*N*-(3-metil-3-oxetanil)-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-(1-metiletil)-6-quinolina sulfonamida,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(1-piperidinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N,N*-dimetil-6-quinolinasulfonamida,
 35 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-metil-*N*-(metiloxi)-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metil-6-quinolinasulfonamida,
N-(2-hidroxietil)-4-(1*H*-indazol-6-ilamino)-*N*-metil-6-quinolinasulfonamida,
 4-[[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]amino]-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metil-6-quinolinasulfonamida,
 4-[[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]amino]-6-quinolinasulfonamida,
 40 4-(1*H*-indazol-6-ilamino)-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-4-piperidinil-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-(4-piperidinilmetil)-6-quinolinasulfonamida,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(4-morfolinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-[(6-metil-2-piridinil)etil]-6-quinolinasulfonamida,
 45 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-[2-(metiloxi)etil]-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6-quinolinasulfonamida,
 50 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-ciclohexil-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-(fenilmetil)-6-quinolinasulfonamida,
N-2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]glicinamida,
N-3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-beta-alaninamida,
 55 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-(2-hidroxietil)-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-3-oxetanil-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-(2-[[2-(metiloxi)etil]oxi]etil)-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-metil-*N*-(1-metiletil)-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1*H*-indazol-6-ilamino)-*N,N*-dimetil-6-quinolinasulfonamida,
 60 4-[[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]amino]-*N,N*-dimetil-6-quinolinasulfonamida,
N-1*H*-indazol-6-il-6-(4-morfolinilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(4-morfolinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 4-(1*H*-indazol-6-ilamino)-*N*-(1-metiletil)-6-quinolinasulfonamida,
 4-[[4-cloro-3-(metoxi)fenil]amino]-*N*-(1-metiletil)-6-quinolinasulfonamida,
 65 *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-(1-pirrolidinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 1-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-*L*-prolinato de metilo,

- 5 (3*S*,6*R*)-1-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-6-metil-3-piperidinacarboxilato de metilo,
 1-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-3-pirrolidinol,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(3-metil-4-morfolinil)sulfonil]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 10 *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-(4-tiomorfolinilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)sulfonil]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]sulfonil]-4-quinolinamina,
 ((2*S*,5*R*)-4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-5-etil-2-morfolinil)metanol,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(3*S*)-3-metil-4-morfolinil]sulfonil]-4-quinolinamina,
 10 *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-(1-piperazinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 ((2*S*,*S**R*)-4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-5-metil-2-morfolinil)metanol,
 (4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinolinil]sulfonil]-2-morfolinil)metanol,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-metil-*N*-[2-(metiloxi)etil]-6-quinolinasulfonamida,
 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-*N*-[2-(metiloxi)etil]-6-quinolinasulfonamida,
 15 *N*-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-(4-morfolinilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(2,2-dimetil-4-morfolinil)sulfonil]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(2-metil-4-morfolinil)sulfonil]-4-quinolinamina,
 4-[(7-cloro-1*H*-indazol-3-il)amino]-*N*-[2-(metiloxi)etil]-6-quinolinasulfonamida,
N-1,3-benzotiazol-5-il-*N*-[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]acetamida,
 20 *N*-1,3-benzotiazol-5-il-*N*-[6-(metilsulfonil)-4-quinolinil]metanosulfonamida,
N-1,3-benzoxazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina,
N-1,3-benzoxazol-5-il-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinolinamina,
N-1,3-benzoxazol-5-il-6-(4-morfolinilsulfonil)-4-quinolinamina,
 25 *N*-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-4-quinolinamina,
 o
N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-4-quinolinamina, o una sal farmacéuticamente
 aceptable de los mismos.
14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo
 con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 15. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14,
 para su uso en terapia.