

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 819**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/4743** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2014** **E 14187461 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018** **EP 3002287**

54 Título: **Derivados de tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona y su uso como inhibidores de topoisomerasa**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.05.2018**

73 Titular/es:

**NATIONAL DEFENSE MEDICAL CENTER  
(100.0%)**

**No. 161, Sec. 6, Minquan E. Road Neihu District  
Taipei City 114, TW**

72 Inventor/es:

**HUANG, HSU-SHAN;  
YU, DAH-SHYONG y  
CHEN, TSUNG-CHIH**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 667 819 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona y su uso como inhibidores de topoisomerasa.

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La invención se refiere al desarrollo de fármacos para el cáncer, en especial se refiere al desarrollo de nuevos derivados de tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona, método de preparación y su aplicación.

2. Descripción de la técnica anterior

10 La telomerasa es la enzima que sintetiza ADN telomérico, el ADN terminal en los extremos de los cromosomas que, junto con proteínas de unión a telómeros, confiere estabilidad a los cromosomas. En la mayoría de los organismos, la replicación y mantenimiento de la longitud de los telómeros tiene que basarse en la telomerasa. La telomerasa está compuesta de ARN y subunidades de proteínas. Actualmente, se ha identificado parte de las subunidades de telomerasa importantes. La composición de la telomerasa humana comprende: telomerasa transcriptasa inversa humana (hTERT) que tiene actividad de transcriptasa inversa, componente de ARN de telomerasa humana como un molde, y algunas proteínas de unión a telómeros tales como la proteína asociada a la telomerasa humana, p23, 15 hsp90, hsp40, hsp70 y similares.

Muchos estudios de investigación habían indicado que la actividad de la telomerasa humana solo se puede detectar en células que tienen una alta capacidad de proliferación, por ejemplo, células germinales, células hematopoyéticas, parte de citoblastos, la mayoría de las células inmortalizadas y la mayoría de las células tumorales. En la célula somática, el telómero se acortará gradualmente a medida que aumenta el número de divisiones celulares, los que se puede considerar como el reloj mitótico para contar el número de divisiones celulares. Cuando un telómero se acorta 20 en una cierta medida, la célula detendrá la división y entra en la etapa de envejecimiento, permanece en esta etapa durante un periodo de tiempo, y después muere. Este periodo de tiempo se llama etapa de mortalidad 1 (etapa M1). Cuando un gen supresor de tumor tal como p53 o Rb muta dentro de la etapa M1, la célula puede escapar de la etapa de envejecimiento y mantener la división celular en este periodo de tiempo que se llama etapa de mortalidad 2 (etapa M2). Si una célula carece de actividad de telomerasa durante este periodo, la longitud de un telómero se reducirá más, el telómero no será capaz de proteger el extremo terminal del cromosoma, y esto puede dar como resultado la inestabilidad del cromosoma, además la célula tampoco puede transferir información genética completamente y entra en apoptosis al final. Por lo tanto, la etapa M2 también se llama una etapa de crisis. La mayoría de las células morirán en la etapa M2, excepto una pequeña parte de las células con actividad de 25 telomerasa que sobrevivirán. Esta pequeña parte de células continuará dividiéndose sin limitación y se convertirá en una célula inmortalizada (o una célula de cáncer).

En vista de lo anterior, en general se cree que la activación de la telomerasa puede mantener la longitud de un telómero para así prevenir que una célula entre en la etapa de envejecimiento; o la inhibición de la actividad de la telomerasa se puede usar para limitar la división de una célula de cáncer. Ambos pueden convertirse en factores clave en el desarrollo de una célula hacia la inmortalización o hacia el cáncer. En resumen, el uso de los inhibidores de telomerasa para tratar el cáncer se ha considerado como un nuevo tratamiento específico para el cáncer, ya que la mayoría de las células tumorales tienen una alta expresión de telomerasa, mientras que las células somáticas normales expresan niveles bajos o indetectables de telomerasa y por lo tanto es un objetivo atractivo para el diseño de agentes antineoplásicos. 35

Los cánceres surgen de la proliferación anormal del ADN. Por lo tanto, es muy deseable la destrucción selectiva del ADN de las células de cáncer sin dañar el ADN de las células normales. Sin embargo, es difícil diferenciar los ADN entre las células normales y las células de cáncer. Por consiguiente, se desarrolló un "tratamiento dirigido" específico después de la identificación de las diferencias entre células normales y células de cáncer y cuando se combina con otras quimioterapias o terapias de radiación, el tratamiento dirigido puede reducir significativamente los efectos secundarios y proporcionar mejores resultados del tratamiento. Por lo tanto, el tratamiento dirigido actualmente es un campo popular en el estudio de los tratamientos del cáncer. Debido a que se ha encontrado que las topoisomerasas tienen una función indispensable en la replicación del ADN, se han convertido en el objetivo del tratamiento dirigido de los tratamientos antineoplásicos. El fármaco anticanceroso camptotecina descubierto por M.E. Wall y M.C. Wani en 1966 por cribado sistémico de sustancias naturales, es un inhibidor para la topoisomerasa de tipo I. 40

Desgraciadamente, la camptotecina tiene muchas desventajas y por lo tanto no se puede usar para el tratamiento clínico. Por ejemplo, el anillo de lactona se puede hidrolizar fácilmente a hidroxicarboxilato in vivo al pH normal y se une a la albúmina de suero y pierde su efecto de inhibición de la función de las topoisomerasas de tipo I. Además, la estructura del tricomplejo de camptotecina-Top I-ADN no es estable porque el complejo no es mantenido por enlaces covalentes, y la solubilidad de la camptotecina en agua es mala lo que produce una menor biodisponibilidad. Las proteínas transportadoras de eflujo p-glicoproteínas (MDR1, ABCB1) en la membrana celular transportaban los fármacos fuera de las células y lo que es más importante es que algunas células tumorales han desarrollado lentamente resistencia y efectos secundarios adversos del fármaco contra la camptotecina. Como resultado, se desarrollaron una serie de fármacos semisintéticos solubles en agua, incluso después de la comercialización de la 55

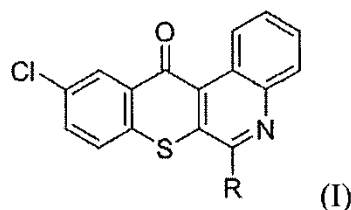
camptotecina tales como topotecán (HYCAMTIN®), el cual se usa para tratar el cáncer de ovario, e irinotecán (CAMPTO®) el cual se usa para tratar el cáncer de colon, y ambos tienen problemas cuando se usan para el tratamiento clínico.

5 Están disponibles otros inhibidores de topoisomerasa en la técnica anterior (Cushman, et al. *J. Med. Chem.*, 2000, 43 (20), pp 3688-3698; Strumberg, et al. *J. Med. Chem.*, 1999, 42 (3), pp 446-457; Khadka & Cho. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2013 Aug;23(8):1033-56; Croisy-Delcey, et al. *Heterocycles*, 1991, vol. 32, no10, pp. 1933-1945). Sin embargo, sigue habiendo una necesidad considerable de nuevos inhibidores que superen los inconvenientes de los que existen.

10 Por lo tanto, basado en la importancia de los inhibidores de topoisomerasa en el desarrollo de los fármacos antineoplásicos, el autor de la invención de esta solicitud desarrolló una serie de nuevos derivados de tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona y describió los métodos de preparación, así como aplicaciones relevantes en la presente memoria, después de una serie de mejoras innovadoras.

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se muestra en la fórmula (I):



15 en donde R se selecciona de los grupos que consiste en:

i) grupos halógeno, amino, hidroxilo y tiol;

20 ii) cadenas de alquilo lineal que contienen nitrógeno de  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{H}$ , grupos alquilo con cadenas laterales sustituidas, cadenas laterales alquilo con un grupo amino sustituido y cadenas laterales alquilo con un grupo hidroxilo sustituido, en donde  $1 \leq n \leq 10$ ;

iii)  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{H}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ , en donde  $1 \leq n \leq 10$ ;

25 iv) grupos cicloalquilo que contienen nitrógeno y compuestos heterocíclicos  $\text{C}_{3-12}$  que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, en donde la posición orto, para y meta se puede seleccionar además independientemente de uno de los grupos que consisten en: grupo hidrógeno, grupos alquilo  $(\text{CH}_2)_n\text{H}$ , grupos  $(\text{CH}_2)_n$ -hidroxilo, grupos  $(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo- $\text{C}_{3-12}$ , grupos  $(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo que contiene nitrógeno- $\text{C}_{3-12}$ , anillos de  $(\text{CH}_2)_n$ -benceno, grupo formilo y grupos  $(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ -cicloalquilo que contiene nitrógeno- $\text{C}_{3-12}$ , en donde  $0 \leq n \leq 10$ ;

30 v)  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}_1$ ,  $0 \leq n \leq 10$ , en donde  $\text{R}_1$  se selecciona de los grupos que consisten en:  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(\text{NH}_2)_2$ , cadenas de alquilo lineal de  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{H}$ , grupos alquilo con cadenas laterales sustituidas, cadenas laterales alquilo con un grupo amino sustituido y cadenas laterales alquilo con un grupo hidroxilo sustituido;

35 vi)  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}_2$ ,  $0 \leq n \leq 10$ , en donde  $\text{R}_2$  se selecciona de los grupos que consisten en: anillos de benceno, grupos cicloalquilo  $\text{C}_{3-12}$  y grupos heterocíclicos los cuales contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, en donde la posición orto, para y meta se puede seleccionar además independientemente de uno de los grupos que consisten en: grupo metoxilo, grupo amino, anillos de benceno, alquilo, amino, nitro, grupos hidroxilo con cadenas laterales C1-C3 sustituidas y grupos heterocíclicos  $\text{C}_{3-12}$ ; en donde los grupos heterocíclicos  $\text{C}_{3-12}$  contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N;

y sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros y enantiómeros.

40 De acuerdo con la invención, en donde el grupo R que consiste en i) ~ vi) se selecciona del grupo que consiste en cloro, hidroxilo, metoxilo, dimetilamino, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 4-bencilpiperazin-1-ilo, 4-fenilpiperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-bencilpiperidin-1-ilo, (1,4'-bipiperidin)-1'-ilo, 4-(3-(piperidin-4-il)propil)piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, isobutilamino, pentan-3-ilamino, (2-(dimetilamino)etil)amino, (2-(dietilamino)etil)amino, 2-etanolamino, 3-propanolamino, 5-pentanolamino, (1-hidroxibutan-2-il)amino, (4-metilpentan-2-il)amino, (2-aminoetil)amino, (2-((2-hidroxietil)amino)etil)amino, (2-morfolinoetil)amino, (3-(dimetilamino)propil)amino, (3-(dietilamino)propil)amino, (3-((2-hidroxietil)amino)propil)amino, (2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino, ciclohexilamino, (1-bencilpiperidin-4-il)amino, (tiofen-2-ilmetil)amino, (ciclohexilmetil)amino, bencilamino, (piridin-2-ilmetil)amino, (benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)amino, (2-metoxibencil)amino, (3,4-dimetoxibencil)amino, fenetilamino, (4-metoxifenetil)amino, (4-aminofenetil)amino,

guanidina y piperidin-1-ilamino.

De acuerdo con la invención, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

Ácido 3-((4-clorofenil)tio)-2-hidroxiquinolina-4-carboxílico,

6,9-Dicloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,

- 5 10-Cloro-6-hidroxi-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-metoxi-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona  
10-Cloro-6-dimetilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-(piperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,
- 10 10-Cloro-6-(4-etilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
6-(4-Bencilpiperazin-1-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-(4-fenilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-morfolino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,
- 15 10-Cloro-6-tiomorfolino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-(piperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
6-(4-Bencilpiperidin-1-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
6-([1,4'-Bipiperidin]-1'-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,
- 20 10-Cloro-6-(4-(3-(piperidin-4-il)propil)piperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-(pirrolidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-(2-oxopiperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-metilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-etilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,
- 25 10-Cloro-6-propilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
6-(Butilamino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-isobutilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-(pentan-3-ilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-((2-(dimetilamino)etyl)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,
- 30 10-Cloro-6-((2-(dietilamino)etyl)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-(2-etanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-(3-propanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-(5-pentanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-((1-hidroxiбутан-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,
- 35 10-Cloro-6-((4-metilpentan-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
6-((2-Aminoetyl)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
10-Cloro-6-((2-((2-hidroxietyl)amino)etyl)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,

- 10-Cloro-6-((2-morfolinoetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((3-(dimetilamino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((3-(dietilamino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((3-((2-hidroxi)etil)amino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 5 10-Cloro-6-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(ciclohexilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-((1-Bencilpiperidin-4-il)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((tiofen-2-ilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((ciclohexilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10 6-(Bencilamino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((piridin-2-ilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2-metoxibencil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((3,4-dimetoxibencil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 15 10-Cloro-6-(fenetilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((4-metoxifenetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-((4-Aminofenetil)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 2-(10-Cloro-12-oxo-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-6-il)guanidina,  
 10-Cloro-6-(piperidin-1-ilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 20 y sus sales.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto mencionado antes y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- En otro aspecto, la invención proporciona el presente compuesto descrito para usar en un método para inhibir la actividad de topoisomerasa I de la célula de cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto.  
 25

En otro aspecto, la invención proporciona el presente compuesto descrito para usar en un método para inhibir la actividad de topoisomerasa II de la célula de cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto.

- En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto descrito en la presente memoria para usar en un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto.  
 30

De acuerdo con la invención, en donde el cáncer se selecciona de los grupos que consisten en leucemia, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, cáncer del sistema nervioso central (SNC), melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata y cáncer de mama.

- En otro aspecto, la invención proporciona un método para preparar derivados de tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona, comprendiendo el método:  
 35

(1) una mezcla de isatina, ácido 2-((4-clorofenil)tio)acético y acetato sódico se calentó a 150°C durante 1 h, después de enfriar la mezcla se añadió ácido acético, se recogió el precipitado, se lavó con ácido acético, agua y n-hexano, y se obtuvo el compuesto 2 (ácido 3-((4-clorofenil)tio)-2-hidroxiquinolina-4-carboxílico);

- (2) una disolución del compuesto 2 (ácido 3-((4-clorofenil)tio)-2-hidroxiquinolina-4-carboxílico) en tricloruro de fosforilo se calentó a 150°C durante 48 h, después de enfriar la mezcla se vertió en agua a 0°C, el precipitado se recogió por filtración, después se añadió a NaHCO<sub>3</sub> al 10% con agitación energética durante 1 h, el precipitado resultante se recogió y se lavó con H<sub>2</sub>O, el sólido bruto se recrystalizó con diclorometano para dar el compuesto 3 (6,9-dicloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona);  
 40

(3) a una disolución del compuesto 3 (6,9-dicloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona) en DMF se añadió HCl conc. y se calentó a reflujo, después de 6 horas, se añadió HCl conc. gota a gota y se calentó a reflujo durante otras 12 horas, la mezcla se evaporó a vacío y se trató con H<sub>2</sub>O, después de filtrar el sólido bruto se lavó con EtOH para dar el compuesto 4 (10-cloro-6-hidroxi-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona);

5 (4) una suspensión del compuesto 3 (6,9-dicloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona) y metóxido sódico en metanol se calentó a reflujo durante 16 h, después de enfriar se separó el disolvente, se filtró y se lavó con etanol y n-hexano para recoger el compuesto 5 (10-cloro-6-metoxi-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona);

(5) una disolución del compuesto 3 (6,9-dicloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona), aminas secundarias adecuadas y carbonato sódico en DMSO, se calentó a reflujo durante 10 horas, después se añadió hielo-agua a la reacción, el precipitado se filtró, se lavó con agua/metanol para recoger el siguiente compuesto:

- 10 Cloro-6-dimetilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(piperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(4-etilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 15 10-Cloro-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-(4-Bencilpiperazin-1-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(4-fenilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-morfolino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-tiomorfolino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 20 10-Cloro-6-(piperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-(4-Bencilpiperidin-1-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-([1,4'-Bipiperidin]-1'-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(4-(3-(piperidin-4-il)propil)piperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 25 10-Cloro-6-(pirrolidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona, o  
 10-Cloro-6-(2-oxopiperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona, respectivamente;

(6) a una disolución del compuesto 3 (6,9-dicloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona) en DMSO se añadieron las aminas primarias adecuadas y se calentó a reflujo durante 8 horas, después de enfriar la reacción se añadió agua, el precipitado se filtró y se lavó con agua y metanol para recoger el siguiente compuesto:

- 30 10-Cloro-6-metilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-etilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-propilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-(Butilamino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-isobutilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 35 10-Cloro-6-(pentan-3-ilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2-(dimetilamino)etil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2-(dietilamino)etil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(2-etanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(3-propanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 40 10-Cloro-6-(5-pentanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((1-hidroxibutan-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,

- 10-Cloro-6-((4-metilpentan-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-((2-Aminoetil)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2-((2-hidroxi)etil)amino)etil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2-morfolinoetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 5 10-Cloro-6-((3-(dimetilamino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((3-(dietilamino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((3-((2-hidroxi)etil)amino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(ciclohexilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10 6-((1-Bencilpiperidin-4-il)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((tiofen-2-ilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((ciclohexilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-(Bencilamino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((piridin-2-ilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 15 6-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2-metoxibencil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((3,4-dimetoxibencil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(fenetilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((4-metoxifenetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 20 6-((4-Aminofenetil)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 2-(10-Cloro-12-oxo-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-6-il)guanidina, o  
 10-Cloro-6-(piperidin-1-ilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona respectivamente.

Estas características y ventajas de la presente invención se entenderán ahora de forma completa y se apreciarán a partir de la siguiente descripción detallada de los dibujos que acompañan.

25 Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 representa el esquema general para una serie de derivados de tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona.

La fig. 2 es el efecto de los compuestos **5**, **7**, **8**, **16**, **19** y CPT en la relajación del ADN catalizada por la TOP I en una concentración 25  $\mu$ M y 50  $\mu$ M.

30 La fig. 3 es el efecto de los compuestos **N2**, **N7**, **N8**, **N9**, **N14-N19**, **N25**, y CPT en la relajación del ADN catalizada por la TOP I en una concentración 50  $\mu$ M.

Las fig. 4a-d son los efectos de los compuestos **7**, **N7**, **N14**, **N15**, **N18**, **N19** y **N25** en la relajación del ADN superenrollado mediada por la TOP I.

La fig. 5 es el efecto de los compuestos **5**, **7**, **8**, **16**, **19** y VP-16 en la relajación del ADN catalizada por la TOP II en una concentración 25  $\mu$ M y 50  $\mu$ M.

35 La fig. 6 es el efecto de los compuestos **N2**, **N7**, **N8**, **N9**, **N14-N19**, **N25**, y VP-16 en la relajación del ADN catalizada por la TOP II en una concentración 50  $\mu$ M.

Las fig. 7a-d son los efectos de los compuestos **7**, **N7**, **N8**, **N14**, **N15**, **N18** y **N19** en la relajación del ADN superenrollado mediada por la TOP II.

Descripción detallada de la realización preferida

40 Salvo que se define otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el

significado entendido normalmente por un experto en la técnica a la que pertenece la invención. Como se usa en la presente memoria, los siguientes términos tienen los significados asignados a los mismos salvo que se especifique de otra forma. La presente invención ahora se describirá de forma más específica con referencia a las siguientes realizaciones, que se proporcionan con el fin de demostrar más que limitar.

- 5 El término “tratamiento”, “en tratamiento” y términos similares, se refieren a métodos que mejoran, alivian, reducen o invierten la enfermedad del paciente o cualquier síntoma relevante causado por la enfermedad, o métodos que pueden prevenir la aparición de dichas enfermedades o cualquier síntoma que resulte.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se usa para describir sustancias para usar en la composición que deben ser compatibles con los otros ingredientes en la formulación y ser inocuas para el sujeto.

- 10 La composición de la invención se puede preparar en una forma farmacéutica para la aplicación adecuada de la composición de la invención, usando tecnología entendida normalmente por un experto en la técnica, mediante la formulación de la o las cepas aisladas de *Lactobacillus* mencionadas antes con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde los excipientes incluyen, pero no se limitan a solución, emulsión, suspensión, polvo, comprimido, píldora, pastilla, pastilla para chupar, chicle, suspensión y otras formas adecuadas.

- 15 El vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener uno o varios reactivos que se seleccionan de la siguiente lista: disolventes, emulsionantes, agentes de suspensión, descomponedores, agentes aglutinantes, excipientes, agentes estabilizantes, agentes quelantes, diluyentes, agentes gelificantes, conservantes, lubricantes, tensioactivos y otros agentes adecuados para usar en la invención.

- 20 En las composiciones mencionadas antes, se pueden añadir uno o más auxiliares de disolución, tampones, conservantes, colorantes, fragancias, agentes de sabor y similares, según se desee, que se usan habitualmente para la formulación.

- 25 La expresión “excipientes farmacéuticamente aceptables”, como se usa en la presente memoria, se refiere a sustancias conocidas para los expertos en la técnica, que son fisiológicamente inertes, farmacológicamente inactivas y son compatibles con las características físicas así como químicas de sorafenib o GW5074. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a polímeros, resinas, plastificantes, cargas, lubricantes, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, disolventes, codisolventes, tensioactivos, conservantes, agentes edulcorantes, agentes de sabor, colorantes o pigmentos de calidad farmacéutica y agentes de viscosidad.

- 30 La expresión “composición farmacéutica” se usa para describir composiciones sólidas o líquidas, en una forma, concentración y pureza que son adecuadas para la administración a pacientes (p. ej., seres humanos o animales), y puede inducir cambios fisiológicos deseados después de la administración. Las composiciones farmacéuticas típicamente son estériles y no pirógenas.

- 35 La presente invención se describirá ahora de forma más específica con referencia a las siguientes realizaciones, que se proporcionan con el fin de demostración más que de limitación. Los fármacos así como los biomateriales usados en la invención son todos materiales disponibles en el comercio y las fuentes descritas a continuación son simplemente ejemplos.

- 40 Todas las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina (TLC) recubierta con gel de sílice 60 F<sub>254</sub>. Los puntos de fusión de todos los compuestos sintéticos se midieron con un aparato de punto de fusión Büchi B-545. <sup>1</sup>H RMN: Varian GEMINI-300 (300 MHz) o Agilent 400 MR DD2 (400 MHz); los valores de δ están en ppm con respecto al tetrametilsilano (TMS) como referencia interna (0 ppm). Las multiplicidades se registran como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quin (quintuplete), sext (sextete), sep (septete), m (multiplete), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), td (triplete de dobletes), qd (cuartete de dobletes) y br (ensanchado). Espectro de masas: ionización por electropulverización de alta resolución (HRESI): Finnigan MAT 95S (Instrumentation Center, National Taiwan University, Taipéi, Taiwán). Difracción de rayos X de monocristal: difractorómetro Bruker Enraf-Nonius APEX II (Department of Chemistry, National Taiwan Normal University). A continuación se describen experimentos típicos que ilustran los procedimientos generales para preparar tiocromenoquinolonas (Fig. 1).

Procedimientos generales para la síntesis química

Procedimiento general A: Preparación del compuesto 2

- 50 Una mezcla de isatina (1) (0,44 g, 2,99 mmol), ácido 2-((4-clorofenil)tio)acético (0,70 g, 3,47 mmol), y acetato sódico (0,05 g) se calentó a 150°C en un miniclave durante 1 h (seguido por TLC). Después de enfriar, se añadieron a la mezcla 10 ml de ácido acético, y el precipitado gris se recogió, se lavó con ácido acético, agua y n-hexano, y se obtuvo un compuesto púrpura claro.

Procedimiento general B: Preparación del compuesto 3

Una disolución del compuesto 2 (0,55 g, 2,1 mmol) en tricloruro de fosforilo (5 ml) se calentó a 150°C durante 48 h. Después de enfriar, la mezcla se vertió en hielo (50 ml) a 0°C. El precipitado verde resultante que se separó se



recogió por filtración. La torta de filtración se suspendió en disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% (50 ml) con agitación enérgica durante 1 h. El precipitado resultante se recogió y se lavó con H<sub>2</sub>O. El sólido bruto se recristalizó en diclorometano para dar el producto amarillo.

Procedimiento general C: Preparación del compuesto 4

- 5 A una disolución del compuesto 3 (0,32 g, 0,96 mmol) en DMF (20 ml) se añadió HCl conc. (3 ml) y se calentó a reflujo. Después de 6 h, se añadió gota a gota HCl conc. (6 ml) y se calentó a reflujo durante otras 12 h. La mezcla se evaporó a vacío y se trató con H<sub>2</sub>O (20 ml), después de filtrar el sólido bruto se lavó con EtOH para dar un sólido amarillo.

Procedimiento general D: Preparación del compuesto 5

- 10 Una suspensión del compuesto 3 (0,33 g, 1,0 mmol) y metóxido sódico (0,55 g, 10 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar, se separó el disolvente mediante rotavapor con vacío, se filtró y se lavó con etanol y n-hexano para recoger el sólido blanco.

Procedimiento general E: Preparación de los compuestos 6-21

- 15 El compuesto 3 (0,33 g, 1,0 mmol), aminas secundarias adecuadas (1,1 mmol) y carbonato de sodio (5 mmol) en DMSO (20 ml) se calentaron a reflujo durante 10 h (seguido por TLC). Después de 30 min, se añadió hielo-agua (100 ml) a la reacción. El precipitado se filtró, se lavó con agua/metanol y se recogió para dar el sólido amarillo.

Procedimiento general F: Preparación de los compuestos N1-N32

- 20 A una disolución del compuesto 3 (0,33 g, 1,0 mmol) en DMSO (30 ml) se añadieron las aminas primarias adecuadas (1,1 mmol) y se calentó a reflujo durante 8 h (seguido por TLC). Después de enfriar, se añadió agua (100 ml) a la reacción. El precipitado se filtró y se lavó con agua y metanol caliente para recoger el sólido amarillo.

Ejemplo 1

Ácido 3-((4-clorofenil)tio)-2-hidroxiquinolina-4-carboxílico (TC-SCI) (2)

- 25 El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido gris (86% de rendimiento). (*R<sub>f</sub>* = 0,5 en EA: AcOH = 20: 1). Pf 306-308 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7,26 (3H, t, *J* = 7,6 Hz, Ar-H), 7,34 (2H, d, *J* = 6,0 Hz, Ar-H), 7,39 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H), 7,46 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H), 7,62 (1H, t, *J* = 8,0 Hz, Ar-H), 12,22 (1H, s, -COOH). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 115,58, 116,26, 120,36, 123,21, 126,21, 129,33, 130,30, 131,47, 132,54, 134,36, 140,11, 151,69, 159,37, 166,80 (CO). HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>SCI [M]<sup>+</sup> 331,0070; encontrado [M+H]<sup>+</sup> 332,0147 (100), [M+H+2]<sup>+</sup> 334,0122 (33); encontrado [M-H]<sup>-</sup> 330,0002.

Ejemplo 2

- 30 6,9-Dicloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (3)

- 35 El material sólido amarillo se aisló con 90% de rendimiento (*R<sub>f</sub>* = 0,50 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: n-hexano = 1: 1). Pf 259-261 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,71 (2H, m, Ar-H), 7,77-7,85 (2H, m, Ar-H), 8,10-8,13 (m, 1H, Ar-H), 8,60 (t, 1H, *J* = 1,2 Hz, Ar-H), 9,67-9,71 (1H, m, Ar-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 124,87, 126,28, 127,85, 129,17, 129,39, 129,93, 130,31, 131,20, 131,90, 133,01, 133,09, 133,38, 134,43, 145,27, 146,61, 180,64 (CO). HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>7</sub>NOSC<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 330,9625; encontrado [M+H]<sup>+</sup> 331,9699 (100), [M+H+2]<sup>+</sup> 333,9672 (67), [M+H+4]<sup>+</sup> 335,9645 (11).

Ejemplo 3

10-Cloro-6-hidroxi-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (4)

- 40 El material sólido amarillo se aisló con 95% de rendimiento (*R<sub>f</sub>* = 0,40 en EA). Pf > 410 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 7,35 (1H, td, *J* = 7,2, 1,2 Hz, Ar-H), 7,47 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, Ar-H), 7,59 (1H, td, *J* = 7,2 Hz, 1,6 Hz, Ar-H), 7,89 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,4 Hz, Ar-H), 8,10 (1H, d, *J* = 8,8 Hz, Ar-H), 8,38 (1H, d, *J* = 2,4 Hz, Ar-H), 9,35 (1H, dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, Ar-H), 12,73 (a, 1H, -OH). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 116,61, 117,52, 123,65, 126,82, 128,44, 130,22, 130,49, 130,54, 132,52, 133,00, 133,42, 135,09, 136,27, 138,90, 158,70, 180,38 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>SCI [M]<sup>+</sup>: 312,9964, encontrado, 314,0051.

- 45 Ejemplo 4

10-Cloro-6-metoxi-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (5)

- 50 El material sólido gris se aisló con 91% de rendimiento (*R<sub>f</sub>* = 0,52 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: n-hexano = 1: 1). Pf 227-228 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4,27 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 7,60 (1H, td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, Ar-H), 7,37 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, Ar-H), 7,70 (1H, td, *J* = 7,6 Hz, 1,6 Hz, Ar-H), 7,94 (1H, dd, *J* = 8,0 Hz, 1,2 Hz, Ar-H), 8,60 (1H, d, *J* = 1,6 Hz, Ar-H), 9,64 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 1,2 Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 54,83 (OCH<sub>3</sub>), 122,91, 126,23, 126,54,

126,76, 127,66, 127,95, 129,23, 129,50, 130,54, 132,49, 133,48, 133,85, 143,82, 156,06, 180,47 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>SCI [M]<sup>+</sup> 327,0121; encontrado [M+H]<sup>+</sup> 328,0203, [M+H+2]<sup>+</sup> 330,0172.

## Ejemplo 5

## 10-Cloro-6-dimetilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (6)

- 5 El producto 6 se preparó a partir de 3 y dimetilamina. El material sólido amarillo claro se aisló con 85% de rendimiento ( $R_f = 0,45$  en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: n-hexano = 1: 1). Pf 194-195 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3,06 (6H, s, -CH<sub>3</sub>), 7,59-7,67 (3H, m, Ar-H), 7,71 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz, Ar-H), 8,00 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 8,59 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz, Ar-H), 9,60 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 43,00, 123,44, 125,71, 127,22, 127,78, 128,47, 129,07, 129,37, 130,59, 130,67, 132,23, 132,46, 133,61, 134,36, 144,84, 158,32, 181,52 (CO). HRMS (ESI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OSCI [M]<sup>+</sup> 340,0437; encontrado [M+H]<sup>+</sup> 341,0517 (100), [M+H+2]<sup>+</sup> 343,0501 (33).

## Ejemplo 6

## 10-Cloro-6-(piperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (7)

- 15 El producto 7 se preparó a partir de 3 y piperazina. El material sólido amarillo oscuro se aisló con 69% de rendimiento ( $R_f = 0,12$  en EA: MeOH: amoniaco en agua = 20: 5: 1). Pf 211-213 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3,20 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3,36 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 7,60-7,66 (3H, m, Ar-H), 7,70 (1H, td,  $J = 8,0, 1,2$  Hz, Ar-H), 7,99 (1H, dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, Ar-H), 8,56 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, Ar-H), 9,60 (1H, dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 45,95, 52,31, 123,62, 125,81, 127,58, 127,86, 128,72, 129,10, 129,37, 130,65, 130,99, 132,17, 132,47, 133,63, 134,33, 144,94, 157,61, 181,45 (CO). HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OSCI [M]<sup>+</sup> 381,0703; encontrado [M+H]<sup>+</sup> 382,0783.

## Ejemplo 7

## 10-Cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (8)

- 25 El producto 8 se preparó a partir de 3 y 1-metilpiperazina. El material sólido amarillo-verde se aisló con 80% de rendimiento ( $R_f = 0,24$  en EA: metanol = 5: 1). Pf 212-214 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,51 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 2,84 (4H, a, -CH<sub>2</sub>-), 3,50 (4H, t,  $J = 4,5$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 7,60-7,66 (3H, m, Ar-H), 7,68-7,72 (1H, td,  $J = 8,1, 1,5$  Hz, Ar-H), 8,01 (1H, dd,  $J = 8,1, 1,5$  Hz, Ar-H), 8,56 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz, Ar-H), 9,60 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,5$  Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 45,73, 50,31, 54,65, 123,70, 125,90, 127,60, 127,80, 128,82, 129,20, 129,39, 130,62, 130,84, 132,36, 132,47, 133,78, 134,24, 145,08, 157,18, 181,42 (CO). HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OSCI [M]<sup>+</sup> 395,0859; encontrado [M+H]<sup>+</sup> 396,0926.

## Ejemplo 8

## 30 10-Cloro-6-(4-etilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (9)

- 35 El producto 9 se preparó a partir de 3 y 1-etilpiperazina. El material sólido amarillo se aisló con 74% de rendimiento ( $R_f = 0,48$  en EA: MeOH = 10: 1). Pf 196-198 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1,19 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 2,58 (2H, c,  $J = 7,2$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2,78 (4H, a, -CH<sub>2</sub>-), 3,46 (4H, t,  $J = 4,4$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 7,61-7,66 (3H, m, Ar-H), 7,68-7,73 (1H, td,  $J = 8,4, 1,6$  Hz, Ar-H), 8,01 (1H, dd,  $J = 8,0, 1,2$  Hz, Ar-H), 8,59 (1H, d,  $J = 4,0$  Hz, Ar-H), 9,62 (1H, dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 12,07, 50,88, 52,46, 52,67, 123,55, 125,77, 127,48, 127,83, 128,78, 129,12, 129,36, 130,62, 130,76, 132,21, 132,47, 133,62, 134,34, 144,97, 157,34, 181,50 (CO). HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>OSCI [M]<sup>+</sup> 409,1016; encontrado [M+H]<sup>+</sup> 410,1069.

## Ejemplo 9

## 10-Cloro-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (10)

- 40 El producto 10 se preparó a partir de 3 y 2-(piperazin-1-il)etanol. El material sólido amarillo-verde se aisló con 60% de rendimiento ( $R_f = 0,37$  en EA: MeOH = 2: 1). Pf 211-213 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,74 (2H, t,  $J = 5,2$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2,87 (4H, t,  $J = 3,6$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3,45 (4H, t,  $J = 3,6$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3,72 (2H, t,  $J = 5,2$  Hz, -CH<sub>2</sub>O-), 7,62-7,67 (3H, m, Ar-H), 7,72 (1H, td,  $J = 7,2, 1,6$  Hz, Ar-H), 8,01 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz, Ar-H), 8,59 (1H, d,  $J = 0,6$  Hz, Ar-H), 9,62 (1H, dd,  $J = 4,8, 1,2$  Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 50,85, 52,72, 57,74, 59,35, 123,65, 125,81, 127,66, 127,82, 128,73, 129,14, 129,44, 130,68, 130,77, 132,19, 132,51, 133,69, 134,21, 144,90, 157,26, 181,43 (CO). HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCI [M]<sup>+</sup> 425,0965; encontrado [M+H]<sup>+</sup> 426,1024.

## Ejemplo 10

## 6-(4-Bencilpiperazin-1-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (11)

- 50 El producto 11 se preparó a partir de 3 y 4-bencilpiperazina. El material sólido amarillo se aisló con 81% de rendimiento ( $R_f = 0,43$  en EA: n-hexano = 1: 4). Pf 191-193 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,78 (4H, a, -CH<sub>2</sub>N-), 3,43 (4H, t,  $J = 4,85$  Hz, -NCH<sub>2</sub>-), 3,68 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 7,27-7,42 (5H, m, Ar<sup>1</sup>-H), 7,61-7,67 (3H, m, Ar-H), 7,71

(1H, td,  $J = 7,6, 1,6$  Hz, Ar-H), 8,00 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz, Ar-H), 8,58 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, Ar-H), 9,61 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 50,94, 52,96, 63,08, 123,57, 125,78, 127,18, 127,48, 127,83, 128,33, 128,73, 129,09, 129,17, 129,34, 130,58, 130,90, 132,18, 132,44, 133,60, 134,36, 138,11, 144,95, 157,48, 181,47 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$  471,1172; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  472,1241.

#### 5 Ejemplo 11

##### 10-Cloro-6-(4-fenilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (12)

El producto **12** se preparó a partir de **3** y 1-fenilpiperazina. El material sólido amarillo se aisló con 77% de rendimiento ( $R_f = 0,73$  en EA: n-hexano = 1: 4). Pf 236-237 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3,50-3,60 (8H, m,  $-\text{CH}_2-$ ), 6,94 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz, Ar-H), 7,04 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 7,33 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, Ar-H), 7,63-7,67 (3H, m, Ar-H), 7,71 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz, Ar-H), 8,02 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz, Ar-H), 8,58 (1H, s, Ar-H), 9,63 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 48,60, 50,33, 115,77, 119,51, 123,21, 125,38, 127,14, 127,30, 128,27, 128,65, 128,71, 128,88, 130,23, 131,77, 131,97, 133,22, 133,70, 144,52, 150,90, 156,83, 159,91, 180,91 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$  457,1016; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  458,1095.

#### Ejemplo 12

##### 15 10-Cloro-6-morfolino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (13)

El producto **13** se preparó a partir de **3** y morfolina. El material sólido amarillo se aisló con 70% de rendimiento ( $R_f = 0,42$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Pf 217-218 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3,41 (4H, t,  $J = 4,5$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 4,02 (4H, t,  $J = 4,5$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ), 7,62-7,70 (3H, m, Ar-H), 7,73 (1H, td,  $J = 7,5, 1,5$  Hz, Ar-H), 8,03 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,5$  Hz, Ar-H), 8,59 (1H, dd,  $J = 2,1, 0,6$  Hz, Ar-H), 9,35 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,8$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 51,36, 66,88, 123,92, 126,06, 127,85, 127,91, 128,94, 129,34, 129,52, 130,71, 131,05, 132,50, 132,61, 133,95, 134,29, 145,23, 157,29, 181,51 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$   $[\text{M}]^+$  382,8633; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  383,0620.

#### Ejemplo 13

##### 25 10-Cloro-6-tiomorfolino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (14)

El producto **14** se preparó a partir de **3** y tiomorfolina. El material sólido amarillo se aisló con 86% de rendimiento ( $R_f = 0,77$  en EA: n-hexano = 1: 4). Pf 219-220 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2,98 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3,64 (4H, t,  $J = 5,1$  Hz,  $-\text{SCH}_2-$ ), 7,62-7,84 (3H, m, Ar-H), 7,73 (1H, td,  $J = 8,4, 1,8$  Hz, Ar-H), 8,06 (1H, dd,  $J = 8,1, 1,5$  Hz, Ar-H), 8,57 (1H, dd,  $J = 1,8, 0,6$  Hz, Ar-H), 9,61 (1H, dd,  $J = 7,8, 1,2$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 27,06, 52,64, 114,95, 123,23, 125,40, 127,27, 127,31, 128,30, 128,68, 128,87, 130,55, 131,81, 131,96, 133,29, 133,70, 144,93, 157,43, 180,86 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}_2\text{OCl}$   $[\text{M}]^+$  398,0314; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  399,0420,  $[\text{M}+\text{H}+2]^+$  401,0394.

#### Ejemplo 14

##### 35 10-Cloro-6-(piperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (15)

El producto **15** se preparó a partir de **3** y piperidina. El material sólido amarillo se aisló con 86% de rendimiento ( $R_f = 0,75$  en EA). Pf 187-188 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,71-1,74 (2H, m,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,88 (4H, p,  $J = 4,5$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,31 (4H, t,  $J = 4,2$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 7,60-7,64 (2H, m, Ar-H), 7,61 (1H, d,  $J = 6,3$  Hz, Ar-H), 7,69 (1H, td,  $J = 5,1, 1,2$  Hz, Ar-H), 7,99 (1H, dd,  $J = 5,4, 0,6$  Hz, Ar-H), 8,58 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz, Ar-H), 9,62 (1H, dd,  $J = 6,3, 0,6$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 24,27, 25,89, 52,33, 123,47, 125,75, 127,28, 127,85, 128,56, 129,02, 129,23, 130,48, 131,62, 132,16, 132,33, 133,46, 134,67, 144,97, 158,50, 181,51 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$  380,0750; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  381,0816.

#### Ejemplo 15

##### 45 10-Cloro-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (16)

El producto **16** se preparó a partir de **3** y 4-hidroxipiperidina. El material sólido amarillo-gris se aisló con 84% de rendimiento ( $R_f = 0,4$  en EA: n-hexano = 1: 1). Pf 224-225 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,89 (1H, td,  $J = 7,2, 2,7$  Hz, piperidina- $\text{CH}_a$ ), 1,94 (1H, td,  $J = 6,9, 2,7$  Hz, piperidina- $\text{CH}_a$ ), 2,15-2,21 (2H, m, piperidina- $\text{CH}_e$ ), 3,19 (2H, td,  $J = 8,4, 2,1$  Hz, piperidina- $\text{NCH}_a$ ), 3,60-3,65 (2H, m, piperidina- $\text{NCH}_e$ ), 4,01 (1H, sext,  $J = 3,0$  Hz, piperidina- $\text{CH}$ ), 7,61-7,67 (3H, m, Ar-H), 7,71 (1H, td,  $J = 6,3, 1,2$  Hz, Ar-H), 7,99 (1H, dd,  $J = 6,3, 0,6$  Hz, Ar-H), 8,59 (1H, dd,  $J = 1,5, 0,6$  Hz, Ar-H), 9,64 (1H, dd,  $J = 6,3, 0,6$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 34,49, 48,90, 67,80, 123,62, 125,82, 127,54, 127,88, 128,64, 129,11, 129,36, 130,61, 131,29, 132,20, 132,47, 133,63, 134,43, 144,91, 157,83, 181,47 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$  396,0699; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  397,0757.

#### Ejemplo 16

##### 50 6-(4-Bencilpiperidin-1-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (17)

El producto **17** se preparó a partir de **3** y 4-bencilpiperidina. El material sólido amarillo se aisló con 90% de rendimiento ( $R_f = 0,57$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : n-hexano = 2: 1). Pf 184-185 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,67 (2H, td,  $J = 9,3, 3,0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,79-1,89 (1H, m,  $-\text{CH}-$ ), 1,88 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz, piperidina- $\text{CH}_2$ ), 2,71 (2H, d,  $J = 5,1$  Hz, piperidina- $\text{CH}_2$ ), 3,00 (2H, td,  $J = 9,3, 1,2$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3,65 (2H, d,  $J = 9,3$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 7,20-7,25 (3H, m, Ar-H), 7,31-7,33 (2H, m, Ar-H), 7,60-7,72 (4H, m, Ar-H), 7,98 (1H, dd,  $J = 6,3, 0,6$  Hz, Ar-H), 8,59 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz, Ar-H), 9,62 (1H, dd,  $J = 6,6, 0,6$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 32,21, 37,88, 43,30, 51,64, 123,52, 125,79, 125,99, 127,36, 127,87, 128,61, 129,09, 129,17, 129,29, 130,55, 131,49, 132,22, 132,41, 133,54, 134,62, 140,46, 144,98, 147,04, 158,25, 181,55 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$  471,0130; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  471,1276.

#### 10 Ejemplo 17

6-([1,4'-Bipiperidin]-1'-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (18)

El producto **18** se preparó a partir de **3** y 1,4'-bipiperidina. El material sólido amarillo se aisló con 92% de rendimiento ( $R_f = 0,15$  en EA: MeOH= 5: 1). Pf 187-189 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,50-1,52 (2H, m, piperidina-H), 1,66-1,67 (3H, m, piperidina-H), 1,86-1,98 (2H, qd,  $J = 12,4, 2,8$  Hz, piperidina-H), 2,06 (2H, d,  $J = 11,6$  Hz, piperidina-H), 2,54 (1H, t,  $J = 10,8$  Hz, piperidina-H), 2,65 (3H, a, piperidina-H), 3,05 (2H, t,  $J = 12$  Hz, piperidina-H), 3,73 (2H, d,  $J = 12,8$  Hz, piperidina-H), 7,60-7,66 (3H, m, Ar-H), 7,70 (1H, td,  $J = 8,0, 1,2$  Hz, Ar-H), 7,98 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 8,58 (1H, s, Ar-H), 9,62 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 24,79, 26,36, 28,24, 50,45, 51,16, 62,40, 123,57, 125,80, 127,42, 127,86, 128,61, 129,08, 129,30, 130,52, 131,41, 132,18, 132,43, 133,56, 134,54, 144,92, 157,92, 181,47 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$  463,1485; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  464,1593.

#### 20 Ejemplo 18

10-Cloro-6-(4-(3-(piperidin-4-il)propil)piperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (19)

El producto **19** se preparó a partir de **3** y 1,3-di(piperidin-4-il)propano. El material sólido amarillo se aisló con 76% de rendimiento ( $R_f = 0,13$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Pf 164-165 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,16 (2H, qd,  $J = 11,6, 3,2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,20-1,28 (2H, m,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,36-1,39 (4H, m,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,51-1,58 (4H, m,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,70 (2H, d,  $J = 13,6$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,87 (2H, d,  $J = 9,6$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 2,43 (1H, a,  $-\text{NH}$ ), 2,60 (2H, td,  $J = 12,0, 2,0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 2,99 (2H, t,  $J = 11,2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,10 (2H, d,  $J = 12$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,64 (2H, d,  $J = 12,4$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 7,59-7,65 (3H, m, Ar-H), 7,68 (1H, td,  $J = 8,0, 1,2$  Hz, Ar-H), 8,00 (1H, dd,  $J = 11,2, 1,2$  Hz, Ar-H), 8,57 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz, Ar-H), 9,61 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 23,66, 32,40, 33,24, 35,73, 36,08, 36,86, 37,38, 46,58, 51,76, 123,49, 125,79, 127,30, 127,84, 128,57, 129,05, 129,26, 130,49, 131,55, 132,17, 132,36, 133,50, 134,64, 144,98, 158,34, 181,50 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$  505,1955; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  506,2004.

#### 30 Ejemplo 19

10-Cloro-6-(pirrolidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (20)

El producto **20** se preparó a partir de **3** y pirrolidina. El material sólido se aisló con 86% de rendimiento ( $R_f = 0,56$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : n-hexano = 1: 1). Pf 170-171 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2,05 (4H, quin,  $J = 3,6$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,76 (4H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 7,50 (1H, td,  $J = 7,2, 1,5$  Hz, Ar-H), 7,61 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz, Ar-H<sub>11</sub>), 7,65 (1H, td,  $J = 7,5, 1,5$  Hz, Ar-H), 7,88 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,5$  Hz, Ar-H), 8,54 (1H, t,  $J = 1,5$  Hz, Ar-H), 9,44 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,5$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 24,89, 50,52, 121,90, 124,97, 125,17, 126,92, 127,33, 128,42, 128,84, 130,09, 131,77, 131,92, 133,10, 133,32, 144,73, 154,62, 159,91, 181,07 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$  366,0594; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  367,0659.

#### 40 Ejemplo 20

10-cloro-6-(2-oxopiperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (TC SCI-B-18) (21)

El producto **21** era un material sólido amarillo que se aisló con 89% de rendimiento. Pf: 258-261 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm. 1,25 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, piperidona-H), 2,44 (2H, quin,  $-\text{CH}_2-$ ), 2,61 (1H, s, piperidona-H), 2,75 (2H, t,  $J = 8,4$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 4,11-4,14 (2H, m,  $-\text{CH}_2-$ ), 7,60-7,67 (2H, m, Ar-H), 7,78-7,81 (2H, m, Ar-H), 8,09-8,12 (1H, m, Ar-H), 8,60 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, Ar-H), 9,72-9,75 (1H, m, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm. 19,37, 31,47, 41,05, 49,14, 125,25, 126,08, 127,65, 129,29, 129,51, 129,80, 129,88, 130,74, 131,96, 132,26, 132,74, 133,47, 133,91, 145,05, 148,08, 176,14, 181,01.

#### 50 Ejemplo 21

10-Cloro-6-metilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N1)

- El producto **N1** se preparó a partir de **3** y metilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido amarillo (92% de rendimiento) ( $R_f = 0,65$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Pf 237-238 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3,26 (3H, d,  $J = 4,8$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ), 4,92 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz,  $-\text{NH}-$ ), 7,45 (1H, td,  $J = 11,2, 1,6$  Hz, Ar-H), 7,58 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 7,69-7,65 (2H, m, Ar-H), 7,86 (1H, dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, Ar-H), 8,56 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz, Ar-H), 9,45 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 29,38, 120,73, 123,68, 124,65, 125,87, 127,18, 127,49, 129,38, 129,51, 129,62, 131,04, 132,50, 132,53, 134,14, 145,64, 151,21, 180,96 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OSCl}$  [ $\text{M}]^+$ : 326,0281, encontrado [ $\text{M}+\text{H}]^+$ : 327,0356.

## Ejemplo 22

## 10-Cloro-6-etilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N2)

- El producto **N2** se preparó a partir de **3** y etilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido amarillo (91% de rendimiento) ( $R_f = 0,75$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Pf 204-205 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,41 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ), 3,75 (2H, c,  $J = 1,6$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 4,81 (1H, a,  $-\text{NH}-$ ), 7,44 (1H, td,  $J = 8,4, 1,6$  Hz, Ar-H), 7,58-7,64 (3H, m, Ar-H), 7,83 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 8,56 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz, Ar-H), 9,44 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 14,79, 37,28, 120,70, 123,50, 124,58, 125,84, 127,18, 127,47, 129,39, 129,47, 129,66, 131,08, 132,50, 132,53, 134,12, 145,67, 150,55, 181,00 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OSCl}$  [ $\text{M}]^+$ : 340,0437, encontrado [ $\text{M}+\text{H}]^+$ : 341,0493.

## Ejemplo 23

## 10-Cloro-6-propilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N3)

- El producto **N3** se preparó a partir de **3** y propilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido amarillo (85% de rendimiento) ( $R_f = 0,82$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Pf 178-179 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,09 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ), 1,81 (2H, sext,  $J = 7,2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,69 (2H, c,  $J = 7,2$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 4,87 (1H, a,  $-\text{NH}-$ ), 7,44 (1H, td,  $J = 8,0, 1,2$  Hz, Ar-H), 7,58-7,64 (3H, m, Ar-H), 7,82 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 8,56 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz, Ar-H), 9,44 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 11,68, 22,64, 44,13, 120,67, 123,53, 124,53, 125,82, 127,15, 127,46, 129,38, 129,46, 129,65, 131,05, 132,49, 134,10, 145,66, 150,62, 181,02 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OSCl}$  [ $\text{M}]^+$ : 354,0594, encontrado [ $\text{M}+\text{H}]^+$ : 355,0651.

## Ejemplo 24

## 6-(Butilamino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N4)

- El producto **N4** se preparó a partir de **3** y butilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido amarillo (91% de rendimiento) ( $R_f = 0,85$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Pf 147-149 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,03 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ), 1,53 (2H, sext,  $J = 7,2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,76 (2H, quin,  $J = 7,2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,71 (2H, c,  $J = 6,8$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 4,83 (1H, a,  $-\text{NH}-$ ), 7,43 (1H, td,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, Ar-H), 7,57-7,64 (3H, m, Ar-H), 7,82 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 8,55 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz, Ar-H), 9,43 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 13,97, 20,36, 31,54, 42,12, 120,67, 123,53, 124,52, 125,84, 127,16, 127,46, 129,38, 129,46, 129,65, 131,05, 132,48, 132,52, 134,11, 145,68, 150,62, 181,00 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OSCl}$  [ $\text{M}]^+$ : 368,0750, encontrado [ $\text{M}+\text{H}]^+$ : 369,0846.

## Ejemplo 25

## 10-Cloro-6-isobutilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N5)

- El producto **N5** se preparó a partir de **3** e isobutilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un cristal amarillo (61% de rendimiento) ( $R_f = 0,85$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Pf 159-160 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,08 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ), 2,10 (1H, sep,  $J = 6,8$  Hz,  $-\text{CH}$ ), 3,56 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 4,94 (1H, a,  $-\text{NH}$ ), 7,44 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz, Ar-H), 7,59-7,64 (3H, m, Ar-H), 7,82 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 8,57 (1H, dd,  $J = 2,0, 0,8$  Hz, Ar-H), 9,43 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 20,50, 28,16, 49,72, 120,67, 123,54, 124,51, 125,82, 127,13, 127,47, 129,39, 129,47, 129,69, 131,02, 132,50, 134,11, 138,34, 145,62, 150,68, 181,02 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OSCl}$  [ $\text{M}]^+$ : 368,0750, encontrado [ $\text{M}+\text{H}]^+$ : 369,0825.

## Ejemplo 26

## 10-Cloro-6-(pentan-3-ilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N6)

El producto **N6** se preparó a partir de **3** y 3-aminopentano. El compuesto puro se obtuvo en forma de un cristal amarillo claro (65% de rendimiento) ( $R_f = 0,87$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Pf 160-161 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 0,92 (6H, t,  $J = 7,6$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ), 1,69 (4H, quin,  $J = 6,0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 4,34 (1H, sext,  $J = 7,2$  Hz,  $-\text{CH}-$ ), 6,58 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 7,36 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 7,58 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 7,65 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 7,90 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz, Ar-H), 8,01 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 8,40 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz, Ar-H), 9,34 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 11,21, 26,86, 54,41, 120,16, 123,92, 125,13, 125,81, 127,05, 128,49, 129,02, 129,37, 129,73, 132,17, 132,55, 133,22, 133,29, 145,69, 151,64, 180,85 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$ : 382,0907, encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 383,0994,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 381,0851.

## Ejemplo 27

## 10 10-Cloro-6-((2-(dimetilamino)etil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N7)

El producto **N7** se preparó a partir de **3** y *N,N*-dimetiletilendiamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un cristal amarillo (76% de rendimiento) ( $R_f = 0,82$  en EA: MeOH: amoniac en agua = 10:5:1). Pf 156-157 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2,36 (6H, s,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,69 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{N}-$ ), 3,57 (2H, c,  $J = 5,6$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 5,86 (1H, a,  $-\text{NH}-$ ), 7,44 (1H, td,  $J = 8,0, 1,6$  Hz, Ar-H), 7,62 (2H, td,  $J = 7,6, 1,6$  Hz, Ar-H), 7,65 (1H, dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, Ar-H), 7,82 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz, Ar-H), 8,58 (1H, dd,  $J = 1,6, 0,4$  Hz, Ar-H), 9,46 (1H, dd,  $J = 8,8, 1,2$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 39,53, 45,28, 57,57, 120,71, 123,46, 125,90, 127,02, 127,27, 127,57, 129,35, 129,43, 129,56, 131,46, 132,43, 132,56, 134,02, 145,72, 150,90, 181,05. (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$ : 383,0859, encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 384,0925.

## Ejemplo 28

## 20 10-Cloro-6-((2-(dietilamino)etil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N8)

El producto **N8** se preparó a partir de **3** y *N,N*-dietiletilendiamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un cristal amarillo (86% de rendimiento) ( $R_f = 0,8$  en EA: MeOH: amoniac en agua = 10:5:1). Pf 152-153 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,13 (6H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ), 2,64 (4H, c,  $J = 6,8$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 2,82 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{N}-$ ), 3,70 (2H, c,  $J = 5,2$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 6,08 (1H, a,  $-\text{NH}-$ ), 7,43 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz, Ar-H), 7,59-7,64 (3H, m, Ar-H), 7,81 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 8,57 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz, Ar-H), 9,45 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 12,34, 39,52, 46,81, 50,89, 120,64, 124,25, 124,34, 125,89, 126,96, 127,63, 129,32, 129,41, 129,53, 131,49, 132,37, 132,55, 133,98, 145,79, 150,96, 181,06 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$ : 411,1172, encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 412,1262.

## Ejemplo 29

## 30 10-Cloro-6-(2-etanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N9)

El producto **N9** se preparó a partir de **3** y etanolamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un cristal amarillo (77% de rendimiento) ( $R_f = 0,65$  en EA). Pf 190-192 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3,93 (2H, c,  $J = 4,4$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 4,00 (2H, t,  $J = 4,4$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ), 4,23 (1H, a,  $-\text{OH}-$ ), 5,45 (1H, a,  $-\text{NH}-$ ), 7,48 (1H, td,  $J = 8,0, 1,6$  Hz, Ar-H), 7,62-7,68 (3H, m, Ar-H), 7,81 (1H, dd,  $J = 7,6, 0,8$  Hz, Ar-H), 8,58 (1H, dd,  $J = 1,6, 0,4$  Hz, Ar-H), 9,45 (1H, dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 45,88, 63,59, 120,97, 123,67, 125,12, 125,92, 126,60, 127,50, 129,48, 129,83, 130,15, 130,91, 132,55, 132,69, 134,35, 144,65, 151,32, 180,87 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$   $[\text{M}]^+$ : 356,8260, encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 357,0476,  $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ : 359,0455.

## Ejemplo 30

## 10-Cloro-6-(3-propanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N10)

El producto **N10** se preparó a partir de **3** y 3-amino-1-propanol. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido amarillo (94% de rendimiento) ( $R_f = 0,66$  en EA). Pf 201-202 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,94 (2H, p,  $J = 6,0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,72 (2H, t,  $J = 5,2$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3,93 (2H, c,  $J = 6,0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ), 4,41 (1H, a,  $-\text{OH}-$ ), 5,38 (1H, t,  $J = 5,2$  Hz,  $-\text{NH}-$ ), 7,45 (1H, td,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, Ar-H), 7,58-7,65 (3H, m, Ar-H), 7,78 (1H, dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, Ar-H), 8,56 (1H, dd,  $J = 2,0, 0,4$  Hz, Ar-H), 9,42 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 33,23, 38,94, 59,25, 120,72, 123,44, 124,84, 125,94, 126,32, 127,45, 129,44, 129,92, 130,11, 130,84, 132,49, 132,64, 134,31, 144,83, 151,33, 180,88 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$   $[\text{M}]^+$ : 370,0543, encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 371,0622.

## Ejemplo 31

## 10-Cloro-6-(5-pentanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N11)

El producto **N11** se preparó a partir de **3** y 5-amino-1-pentanol. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido amarillo (91% de rendimiento) ( $R_f = 0,7$  en EA). Pf 158-160 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,40 (1H, a, -OH), 1,49-1,62 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-), 1,71 (2H, quin, -CH<sub>2</sub>-), 1,83 (2H, quin, -CH<sub>2</sub>-), 3,74 (4H, quin, -CH<sub>2</sub>-), 4,91 (1H, a, -NH), 7,45 (1H, td,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, Ar-H), 7,59 (3H, m, Ar-H), 7,83 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 8,57 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz, Ar-H), 9,44 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 23,39, 29,17, 32,40, 42,24, 62,83, 120,69, 123,53, 124,60, 125,84, 127,11, 127,48, 129,40, 129,51, 129,71, 131,02, 131,79, 132,53, 134,14, 145,60, 150,58, 181,02 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [M]<sup>+</sup>: 398,0856, encontrado [M+H]<sup>+</sup>: 399,0914.

## Ejemplo 32

## 10-Cloro-6-((1-hidroxibutan-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N12)

El producto **N12** se preparó a partir de **3** y 2-amino-1-butanol. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido amarillo (94% de rendimiento) ( $R_f = 0,8$  en EA). Pf 203-204 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,21 (3H, t,  $J = 7,6$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,71-1,88 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-), 3,79 (1H, dd,  $J = 11,2, 1,6$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3,99 (1H, dd,  $J = 11,2, 2,8$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 4,34 (1H, quin,  $J = 11,2$  Hz, -NCH-), 4,59 (1H, a, -OH), 5,02 (1H, d,  $J = 6,0$  Hz, -NH-), 7,44 (1H, td,  $J = 8,0, 1,2$  Hz, Ar-H), 7,56 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 7,59 (1H, td,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, Ar-H), 7,61 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 7,74 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 8,52 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, Ar-H), 9,40 (1H, dd,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 10,95, 24,95, 56,89, 67,08, 120,83, 123,68, 124,98, 125,88, 126,51, 127,40, 129,39, 129,75, 130,02, 130,81, 132,38, 132,62, 134,28, 144,53, 151,09, 180,75 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [M]<sup>+</sup>: 384,0699, encontrado [M+H]<sup>+</sup>: 385,0790.

## Ejemplo 33

## 10-Cloro-6-((4-metilpentan-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N13)

El producto **N13** se preparó a partir de **3** y 4-metilpentan-2-amina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido amarillo (94% de rendimiento) ( $R_f = 0,9$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Pf 176-177 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 0,98 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,03 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,35 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,45 (1H, quin,  $J = 6,4$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 1,66 (1H, quin,  $J = 6,8$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 1,80 (1H, sep,  $J = 6,8$  Hz, -CH-), 4,63 (1H, a, -NH), 4,63-4,66 (1H, m, -CH-), 7,43 (1H, td,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, Ar-H), 7,58-7,63 (3H, m, Ar-H), 7,81 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 8,56 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz, Ar-H), 9,43 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 21,38, 22,87, 22,92, 25,40, 45,73, 46,80, 120,55, 123,42, 124,36, 125,80, 127,21, 127,44, 129,38, 129,71, 131,08, 132,47, 132,52, 134,07, 145,76, 150,01, 181,05 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [M]<sup>+</sup>: 396,1063, encontrado [M+H]<sup>+</sup>: 397,1142.

## Ejemplo 34

## 6-((2-Aminoetil)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N14)

El producto **N14** se preparó a partir de **3** y 1,2-diaminoetano. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido amarillo (90% de rendimiento) ( $R_f = 0,6$  en EA: MeOH: amoníaco en agua = 10: 5: 1). Pf 193-194 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 2,90 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3,59 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 7,36 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 7,59 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 7,66 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 7,85 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz, Ar-H), 7,96 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz, Ar-H), 8,35 (1H, a, Ar-H), 9,32 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 40,79, 45,06, 120,24, 124,08, 125,31, 125,84, 127,00, 128,39, 128,83, 129,32, 129,69, 132,06, 132,33, 133,12, 133,26, 145,58, 151,52, 180,65 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  [M]<sup>+</sup>: 355,0546, encontrado [M+H]<sup>+</sup>: 356,0641.

## Ejemplo 35

## 10-Cloro-6-((2-((2-hidroxietil)amino)etil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N15)

El producto **N15** se preparó a partir de **3** y *N*-(2-hidroxietil)etilendiamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido amarillo (58% de rendimiento) ( $R_f = 0,63$  en EA: MeOH: amoníaco en agua = 10: 5: 1). Pf 141-143 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 2,69 (2H, t,  $J = 5,6$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2,90 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3,51 (2H, t,  $J = 5,6$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3,65 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 7,10 (1H, a, -NH-), 7,32 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz, Ar-H), 7,55 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz, Ar-H), 7,62 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 7,76 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz, Ar-H), 7,86 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 8,25 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, Ar-H), 9,26 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 41,90, 48,16, 51,80, 60,72, 120,13, 123,96, 125,14, 125,81, 126,94, 128,26, 128,65, 129,16, 129,60, 131,82, 132,11, 132,96, 133,19,

145,50, 151,35, 180,45 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCI [M]<sup>+</sup>: 399,8938, encontrado [M+H]<sup>+</sup>: 400,0880.

## Ejemplo 36

## 10-Cloro-6-((2-morfolinoetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N16)

- 5 El producto **N16** se preparó a partir de **3** y 4-(2-aminoetil)morfolina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido amarillo (87% de rendimiento) (*R<sub>f</sub>* = 0,48 en EA). Pf 189-190 °C (MeOH). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,63 (4H, a, -CH<sub>2</sub>-), 2,81 (2H, a, -CH<sub>2</sub>-), 3,81 (6H, a, -CH<sub>2</sub>-), 5,92 (1H, a, -NH-), 6,70 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, Ar'-H), 7,45 (1H, td, *J* = 7,8, 1,6 Hz, Ar-H), 7,60-7,64 (3 H, m, Ar-H), 7,81 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, Ar-H), 8,57 (1H, s, Ar-H), 9,46 (1H, dd, *J* = 8,8, 1,2 Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 38,28, 53,31, 56,52, 67,13, 120,73, 123,94, 124,58, 125,91, 127,01, 127,56, 129,37, 129,49, 129,64, 131,27, 132,47, 132,54, 134,10, 145,66, 150,76, 180,99 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCI [M]<sup>+</sup>: 425,0965, encontrado [M+H]<sup>+</sup>: 426,1058, [M-H]<sup>-</sup>: 424,0885.

## Ejemplo 37

## 10-Cloro-6-((3-(dimetilamino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N17)

- 15 El producto **N17** se preparó a partir de **3** y 3-(dimetilamino)-1-propilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un cristal amarillo (43% de rendimiento) (*R<sub>f</sub>* = 0,71 en EA: MeOH: amoniacó en agua = 10: 5: 1). Pf 194-195 °C (MeOH). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1,92 (2H, quin, *J* = 6,0 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2,41 (6H, s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,60 (2H, t, *J* = 5,6 Hz, -CH<sub>2</sub>N-), 3,81 (2H, c, *J* = 5,6 Hz, -NCH<sub>2</sub>-), 7,95 (1H, a, -NH), 7,40 (1H, td, *J* = 7,6, 1,6 Hz, Ar-H), 7,56-7,63 (4H, m, Ar-H), 7,80 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, Ar-H), 8,57 (1H, d, *J* = 2,4 Hz, Ar-H), 9,44 (1H, dd, *J* = 7,6, 0,8 Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 24,83, 43,64, 45,68, 59,72, 120,46, 123,97, 124,56, 125,84, 126,83, 127,54, 129,32, 129,48, 131,84, 132,29, 132,56, 133,86, 146,01, 151,27, 181,14 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCI [M]<sup>+</sup>: 397,1016, encontrado [M+H]<sup>+</sup>: 398,1072.

## Ejemplo 38

## 10-Cloro-6-((3-(dietilamino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N18)

- 25 El producto **N18** se preparó a partir de **3** y 3-(dietilamino)-1-propilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un cristal acicular amarillo (70% de rendimiento) (*R<sub>f</sub>* = 0,68 en EA: MeOH: amoniacó en agua = 10: 5: 1). Pf 142-143 °C (MeOH). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1,15 (6H, t, *J* = 6,8 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,91 (2H, quin, *J* = 6,0 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2,66-2,72 (6H, m, -NCH<sub>2</sub>-), 3,81 (2H, c, *J* = 4,8 Hz, -NCH<sub>2</sub>-), 7,40 (1H, td, *J* = 7,2, 1,2 Hz, Ar-H), 7,55-7,58 (1H, dd, *J* = 8,4, 3,6 Hz, Ar-H), 7,60-7,64 (2H, m, Ar-H), 7,81 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H), 7,93 (1H, a, Ar-H), 8,58 (1H, t, *J* = 2,0 Hz, Ar-H), 9,45 (1H, dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 11,44, 24,71, 44,25, 47,09, 53,57, 120,45, 123,99, 124,50, 125,86, 126,87, 127,46, 129,34, 129,43, 131,85, 132,32, 132,57, 133,88, 146,04, 151,30, 181,15 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CM [M]<sup>+</sup>: 425,1329, encontrado [M+H]<sup>+</sup>: 426,1396, [M-H]<sup>-</sup>: 424,1284.

## Ejemplo 39

## 10-Cloro-6-((3-((2-hidroxietil)amino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N19)

- 35 El producto **N19** se preparó a partir de **3** y *N*-(2-hidroxietil)-1,3-diaminopropano. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido marrón (75% de rendimiento) (*R<sub>f</sub>* = 0,65 en EA: MeOH: amoniacó en agua = 10: 5: 1). Pf 65-67 °C (MeOH). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1,89 (2H, quin, *J* = 6,0 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2,15 (2H, a, -OH & -NH-), 2,85 (4H, quin, -CH<sub>2</sub>-), 3,74 (2H, t, *J* = 6,0 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3,80 (2H, t, *J* = 5,2 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 6,53 (1H, a, -NH-), 7,39 (1H, td, *J* = 7,6, 0,8 Hz, Ar-H), 7,44 (1H, d, *J* = 8,8 Hz, Ar-H), 7,50 (1H, dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, Ar-H), 7,58 (1H, td, *J* = 7,2, 1,2 Hz, Ar-H), 7,76 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H), 8,46 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, Ar-H), 9,39 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 28,37, 42,23, 48,74, 51,65, 61,42, 120,48, 123,99, 124,22, 125,85, 126,88, 127,42, 129,13, 129,33, 129,38, 131,23, 132,21, 132,33, 133,95, 145,69, 150,82, 180,92 (CO). HRMS (ESI) m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCI [M]<sup>+</sup>: 413,0965, encontrado [M+H]<sup>+</sup>: 414,1053, [M+H+2]<sup>+</sup>: 416,1037.

## Ejemplo 40

- 45 10-Cloro-6-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N20)



El producto **N20** se preparó a partir de **3** y 2-aminoindano. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido marrón (65% de rendimiento) ( $R_f = 0,7$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : n-hexano = 2: 1). Pf 251-252 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3,02 (1H, d,  $J = 5,2$  Hz, indano-H), 3,06 (1H, d,  $J = 5,2$  Hz, indano-H), 3,59 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz, indano-H), 3,63 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz, indano-H), 5,10 (1H, d,  $J = 6,8$  Hz, -NH), 5,23 (1H, c,  $J = 5,2$  Hz, indano-H), 7,21-7,25 (2H, m, Ar'-H), 7,28-7,31 (2H, m, Ar'-H), 7,47 (1H, td,  $J = 6,8, 1,2$  Hz, Ar-H), 7,58 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 7,61-7,67 (1H, td,  $J = 6,8, 1,2$  Hz, Ar-H), 7,87 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz, Ar-H), 8,57 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, Ar-H), 9,46 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,8$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 40,41, 53,27, 120,79, 123,60, 124,81, 124,93, 125,84, 126,76, 127,37, 127,46, 129,38, 129,51, 129,71, 131,02, 132,50, 132,54, 134,12, 141,29, 145,56, 150,20, 181,00 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OSCl}$  [ $\text{M}$ ] $^+$ : 428,0750; encontrado [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 429,0822.

## 10 Ejemplo 41

10-Cloro-6-(ciclohexilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N21)

El producto **N21** se preparó a partir de **3** y ciclohexilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido marrón (91% de rendimiento) ( $R_f = 0,7$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : n-hexano = 2: 1). Mp 196-197 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,25-1,40 (4H, m, ciclohexilamina- $\text{CH}_2$ ), 1,49-1,60 (2H, m, ciclohexilamina- $\text{CH}_2$ ), 1,70-1,74 (2H, m, ciclohexilamina- $\text{CH}_2$ ), 1,79-1,84 (2H, m, ciclohexilamina- $\text{CH}_2$ ), 2,21 (2H, dd,  $J = 8,8, 3,2$  Hz, ciclohexilamina- $\text{CH}_2$ ), 4,30 (1H, sep,  $J = 3,6$  Hz, ciclohexilamina-CH), 4,72 (1H, d,  $J = 6,8$  Hz, -NH-), 7,41 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 7,51-62 (3H, m, Ar-H), 7,79 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 8,51 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz, Ar-H), 9,41 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 24,94, 25,92, 33,10, 50,26, 120,51, 123,50, 124,34, 125,77, 127,11, 127,37, 129,27, 129,35, 129,60, 131,01, 132,37, 132,41, 134,00, 145,66, 149,75, 180,95 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OSCl}$  [ $\text{M}$ ] $^+$ : 394,0907; encontrado [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 395,0991.

## 20 Ejemplo 42

6-((1-Bencilpiperidin-4-il)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N22)

El producto **N22** se preparó a partir de **3** y 1-bencilpiperidin-4-amina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido marrón (62% de rendimiento) ( $R_f = 0,77$  en EA). Pf 194-196 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,62-1,72 (2H, m, piperidina-H), 2,24 (2H, d,  $J = 13,2$  Hz, piperidina-H), 2,32 (2H, t,  $J = 11,2$  Hz, piperidina-H), 2,92 (2H, d,  $J = 11,6$  Hz, piperidina-H), 3,59 (2H, s,  $-\text{CH}_2-$ ), 4,35 (1H, sext,  $J = 6,4$  Hz, piperidina-CH), 4,75 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz, -NH), 7,26-7,30 (1H, m, Ar'-H), 7,36-7,38 (4H, m, Ar'-H), 7,44 (1H, td,  $J = 7,6, 0,8$  Hz, Ar-H), 7,59-7,64 (3H, m, Ar-H), 7,80 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz, Ar-H), 8,56 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz, Ar-H), 9,43 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 32,26, 48,63, 52,35, 63,22, 120,63, 123,47, 124,57, 125,81, 127,07, 127,12, 127,47, 128,25, 129,21, 129,35, 129,44, 129,74, 130,99, 132,46, 132,52, 134,10, 138,37, 145,57, 149,76, 181,00 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OSCl}$  [ $\text{M}$ ] $^+$ : 485,1329; encontrado [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 486,1379.

## 30 Ejemplo 43

10-Cloro-6-((tiofen-2-ilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N23)

El producto **N23** se preparó a partir de **3** y 2-tiofenometilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido marrón (78% de rendimiento) ( $R_f = 0,7$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : n-hexano = 2: 1). Pf 178-180 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5,07 (1H, d,  $J = 5,2$  Hz, - $\text{NCH}_2-$ ), 5,17 (1H, a, -NH-), 7,00 (1H, t,  $J = 4,4$  Hz, tiofeno-H), 7,16 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz, tiofeno-H), 7,25 (1H, d,  $J = 0,8$  Hz, tiofeno-H), 7,47 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 7,52 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 7,58 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 7,65 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz, Ar-H), 7,89 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 8,53 (1H, s, Ar-H), 9,46 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 41,14, 121,06, 123,58, 125,05, 125,47, 125,89, 126,47, 126,73, 127,29, 127,45, 129,33, 129,57, 129,71, 130,94, 132,39, 132,51, 134,12, 141,36, 145,20, 149,82, 180,80 ( $\underline{\text{CO}}$ ). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OS}_2\text{Cl}$  [ $\text{M}$ ] $^+$ : 408,0158; encontrado [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 409,0251, [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^-$ : 407,0085.

## 40 Ejemplo 44

10-Cloro-6-((ciclohexilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N24)

El producto **N24** se preparó a partir de **3** y ciclohexilmetanamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido marrón (79% de rendimiento) ( $R_f = 0,7$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : n-hexano = 2: 1). Pf 165-166 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,07 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz, ciclohexil- $\text{CH}_2$ ), 1,30 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz, ciclohexil- $\text{CH}_2$ ), 1,23 (2H, c,  $J = 11,6$  Hz, ciclohexil- $\text{CH}_2$ ), 1,31 (2H, c,  $J = 11,6$  Hz, ciclohexil- $\text{CH}_2$ ), 1,78-1,81 (4H, m, ciclohexil- $\text{CH}_2$ ), 1,90 (2H, d,  $J = 12,4$  Hz, ciclohexil- $\text{CH}_2$ ), 3,53 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz, - $\text{NCH}_2-$ ), 4,85 (1H, a, -NH-), 7,40 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz, Ar-H), 7,51 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz, Ar-H), 7,55 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz, Ar-H), 7,60 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 7,79 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 8,50

(1H, d,  $J = 1,2$  Hz, Ar-H), 9,41 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 25,97, 26,52, 31,23, 37,63, 48,50, 120,59, 123,57, 124,41, 125,80, 127,10, 127,38, 129,26, 129,38, 129,45, 130,95, 132,33, 132,41, 134,02, 145,58, 150,64, 180,87 (CO). HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OCl}$   $[\text{M}]^+$ : 408,1063; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 409,1115.

## 5 Ejemplo 45

## 6-(Bencilamino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N25)

El producto **N25** se preparó a partir de **3** y bencilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido marrón (93% de rendimiento) ( $R_f = 0,67$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : n-hexano = 2: 1). Pf 194-195 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4,94 (2H, d,  $J = 5,2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 5,16 (1H, a,  $-\text{NH}-$ ), 7,33-7,51 (6H, m, Ar-H), 7,58-7,67 (3H, m, Ar-H), 7,87 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 8,59 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, Ar-H), 9,47 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 37,63, 120,98, 123,54, 124,89, 125,87, 127,26, 127,50, 127,63, 128,24, 128,79, 129,43, 129,57, 129,85, 131,02, 132,58, 134,18, 138,82, 145,48, 150,33, 181,00 (CO). HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$ : 402,0594; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 403,0692.

## Ejemplo 46

## 15 10-Cloro-6-((piridin-2-ilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N26)

El producto **N26** se preparó a partir de **3** y 2-picolilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido marrón (93% de rendimiento) ( $R_f = 0,25$  en EA). Pf 187-189 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5,01 (2H, d,  $J = 4,0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 6,79 (1H, a,  $-\text{NH}-$ ), 7,24-7,28 (1H, m, Ar'-H), 7,45 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, Ar'-H & Ar-H), 7,61-7,67 (3H, m, Ar-H), 7,73 (1H, td,  $J = 7,6, 1,6$  Hz, Ar-H), 7,86 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H), 8,58 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, Ar-H), 8,67 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, Ar'-H), 9,47 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 46,74, 120,81, 122,37, 124,19, 124,61, 125,93, 127,04, 127,60, 129,33, 129,44, 129,60, 131,40, 132,46, 132,52, 134,03, 136,94, 145,62, 148,94, 150,43, 156,58, 181,00 (CO). HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$ : 403,0546; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 404,0615.

## Ejemplo 47

## 25 6-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N27)

El producto **N27** se preparó a partir de **3** y piperonilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido marrón (90% de rendimiento) ( $R_f = 0,88$  en EA). Pf 205-206 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4,82 (2H, t,  $J = 5,2$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 5,08 (1H, a,  $-\text{NH}-$ ), 5,97 (2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 6,82 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, Ar'-H), 6,96 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, Ar'-H), 7,00 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz, Ar'-H), 7,47 (1H, td,  $J = 8,0, 1,2$  Hz, Ar-H), 7,57 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz, Ar-H), 7,60-7,66 (2H, m, Ar-H), 7,86 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, Ar-H), 8,62 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, Ar-H), 9,46 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 46,30, 101,10, 108,40, 108,85, 120,95, 121,58, 123,52, 124,88, 125,86, 127,23, 127,46, 129,39, 129,56, 129,76, 130,98, 132,48, 132,55, 132,61, 134,15, 145,42, 147,07, 147,92, 150,21, 180,93 (CO). HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}$   $[\text{M}]^+$ : 446,0492; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 447,0586,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 445,0440.

## 35 Ejemplo 48

## 10-Cloro-6-((2-metoxibencil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N28)

El producto **N28** se preparó a partir de **3** y 2-metoxibencilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido marrón (82% de rendimiento) ( $R_f = 0,65$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : n-hexano = 2: 1). Pf 223-224 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3,95 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,93 (2H, d,  $J = 5,6$  Hz,  $-\text{NCH}_2-$ ), 5,57 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz,  $-\text{NH}-$ ), 5,97 (2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 6,94-7,00 (2H, m, Ar'-H), 7,30 (1H, td,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, Ar'-H), 7,45 (1H, td,  $J = 8,0, 1,6$  Hz, Ar'-H), 7,51 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz, Ar'-H), 7,59-7,66 (3H, m, Ar-H), 7,89 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz, Ar-H), 8,57 (1H, dd,  $J = 2,0, 0,8$  Hz, Ar-H), 9,45 (1H, dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 42,33, 55,49, 110,47, 120,68, 120,81, 123,90, 124,59, 125,82, 126,68, 127,20, 127,52, 128,88, 129,38, 129,44, 129,71, 130,49, 131,23, 132,46, 132,54, 134,04, 145,59, 150,62, 157,89, 181,04 (CO). HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$   $[\text{M}]^+$ : 432,0699; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 433,0783.

## Ejemplo 49

## 10-Cloro-6-((3,4-dimetoxibencil)amino)-12H-tiocromeno [2,3-c]quinolin-12-ona (N29)

El producto **N29** se preparó a partir de **3** y 3,4-dimetoxibencilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido marrón (84% de rendimiento) ( $R_f = 0,66$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : n-hexano = 2: 1). Pf 251-252 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3,89 (3H, s, - $\text{OCH}_3$ ), 3,90 (3H, s, - $\text{OCH}_3$ ), 4,86 (2H, d,  $J = 4,8$  Hz, - $\text{NCH}_2$ -), 5,11 (1H, t,  $J = 5,2$  Hz, -NH-), 6,89 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,05 (1H, dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,08 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,48 (1H, td,  $J = 7,6, 1,2$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,60 (1H, dd,  $J = 8,4, 0,4$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,65 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,5$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,66 (1H, td,  $J = 8,0, 1,2$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,88 (1H, dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 8,59 (1H, dd,  $J = 1,5, 0,4$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 9,48 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 46,45, 55,96, 55,99, 111,31, 111,82, 120,59, 120,99, 123,56, 124,88, 125,91, 127,20, 127,50, 129,45, 129,60, 129,88, 131,04, 131,34, 132,59, 134,21, 145,52, 148,63, 149,20, 150,34, 181,01 ( $\text{CO}$ ). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}$   $[\text{M}]^+$ : 462,0805; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 463,0900,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 461,0754.

## Ejemplo 50

## 10-Cloro-6-(fenetilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N30)

El producto **N30** se preparó a partir de **3** y fenetilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido marrón (94% de rendimiento) ( $R_f = 0,52$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : n-hexano = 2: 1). Pf 151-152 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3,10 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz, - $\text{CH}_2$ -), 3,98 (2H, c,  $J = 6,4$  Hz, - $\text{NCH}_2$ -), 4,91 (1H, t,  $J = 4,8$  Hz, -NH-), 7,27-7,39 (5H, m,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,45 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,54 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,59 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,63 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,85 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 8,54 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 9,44 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 35,33, 43,52, 120,77, 123,66, 124,69, 125,85, 126,56, 127,23, 127,50, 128,73, 128,94, 129,33, 129,48, 129,50, 131,03, 132,54, 134,08, 139,30, 145,57, 150,36, 180,94 ( $\text{CO}$ ). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$ : 416,9226; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 417,0857,  $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ : 419,0834.

## Ejemplo 51

## 10-Cloro-6-((4-metoxifenetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N31)

El producto **N31** se preparó a partir de **3** y 2-(4-metoxifenil)etilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido amarillo (95% de rendimiento) ( $R_f = 0,89$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Pf 214-215 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3,03 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz, - $\text{CH}_2$ -), 3,81 (3H, s, - $\text{OCH}_3$ ), 3,94 (2H, c,  $J = 6,4$  Hz, - $\text{NCH}_2$ -), 4,90 (1H, t,  $J = 4,8$  Hz, -NH-), 6,90 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,23 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,45 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,55 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,59 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,63 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,85 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 8,54 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 9,44 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 34,39, 43,68, 55,31, 114,13, 120,76, 123,67, 124,67, 125,85, 127,22, 127,52, 129,36, 129,49, 129,68, 129,87, 131,05, 131,24, 132,48, 134,09, 145,59, 150,41, 158,31, 180,99 ( $\text{CO}$ ). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$   $[\text{M}]^+$ : 446,0856; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 447,0938.

## Ejemplo 52

## 6-((4-Aminofenil)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (N32)

El producto **N32** se preparó a partir de **3** y 2-(4-aminofenil)etilamina. El compuesto puro se obtuvo en forma de un sólido amarillo (82% de rendimiento) ( $R_f = 0,52$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Pf 208-210 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2,97 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz, - $\text{CH}_2$ -), 3,63 (2H, a, - $\text{NH}_2$ ), 3,91 (2H, c,  $J = 6,4$  Hz, - $\text{NCH}_2$ -), 4,91 (1H, t,  $J = 4,8$  Hz, -NH-), 6,70 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,09 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,44 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,55 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,60 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,63 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,84 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 8,54 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 9,44 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 34,37, 43,70, 115,52, 120,72, 123,73, 124,59, 125,83, 127,19, 127,51, 129,06, 129,31, 129,45, 129,59, 129,75, 131,09, 132,42, 134,04, 144,89, 145,60, 150,45, 180,96 ( $\text{CO}$ ). HRMS (ESI) m/z calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$ : 431,0859; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 432,0950.

## Ejemplo 53

## 2-(10-Cloro-12-oxo-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-6-il)guanidina (TC-SCI-A-41) (N33)

El producto **N33** era un sólido amarillo (85% de rendimiento). Pf: 370 °C.(desc.)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm. 7,40 (3H, td,  $J = 8,4, 1,2$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$  & - $\text{NH}_2$ ), 7,59 (1H, td,  $J = 8,7, 1,2$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,59 (1H, dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,83 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,0$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 7,95 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 8,40 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ), 9,49 (1H, dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz,  $\text{Ar}^{\text{r}}\text{-H}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm. 120,77, 124,49, 125,86, 126,82, 128,11, 128,60, 129,21, 129,85, 132,13, 132,52, 132,68, 136,17, 136,80, 144,49, 159,19, 181,16. HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OSCl}$   $[\text{M}]^+$  354,0342; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  355,0438.

## Ejemplo 54

## 10-Cloro-6-(piperidin-1-ilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona (TC-SCI-A-26) (N34)

El producto **N34** era un sólido amarillo (60% de rendimiento). Pf: 180-181 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm. 1,72-1,74 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-), 1,89 (4H, quin, J = 5,2 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3,32 (4H, J = 4,8 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 7,36(1H, tt, J = 8,7,2,1 Hz, Ar-H<sub>10</sub>), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,7 Hz, Ar-H<sub>8</sub>), 7,61-7,73 (3H, m, Ar-H), 8,00 (1H, d, J = 8,0 Hz, Ar-H), 8,59 (1H, d, J = 2,0 Hz, Ar-H), 9,63 (1H, d, J = 8,8 Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm. 24,28, 25,91, 52,36, 123,49, 125,77, 127,32, 127,90, 128,59, 129,06, 129,27, 130,51, 131,66, 132,18, 132,39, 133,49, 134,70, 144,98, 158,53, 181,58.

## Ensayo de la actividad farmacológica

En los ensayos farmacológicos, los compuestos sintetizados químicamente que incluyen **2-21**, **N-1** a **N-34** (un total de 54 fármacos) se someten a los siguientes ensayos de actividad farmacológica: (1) ensayo de MTT; (2) ensayos de actividad de topoisomerasa I y II; (3) ensayos de citotoxicidad llevados a cabo por el NCI en los 26 compuestos cribados en 60 líneas de células de cáncer.

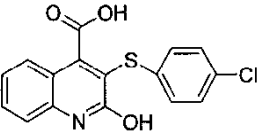



## Ejemplo 55

Ensayo de MTT para la citotoxicidad celular


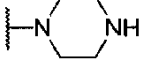
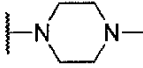
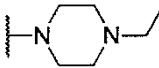
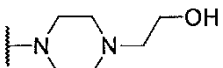
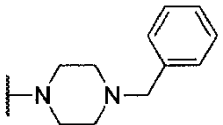
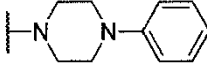
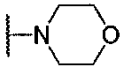

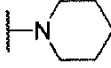
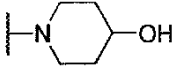
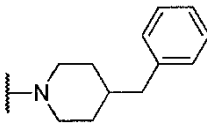
Se evaluó la citotoxicidad celular de todos los compuestos de síntesis usando el ensayo colorimétrico de MTT en las líneas celulares PC-3 y DU-145. DU-145 y PC-3 son líneas de células de cáncer prostático humano refractario a hormonas (independiente de andrógeno) de la American Type Culture Collection (HTB-81™, ATCC, Rockville, MD)<sup>125</sup> y el Bioresource Collection and Research Center (60122, BCRC, Taiwan)<sup>126</sup>, respectivamente. Dos de las líneas celulares "clásicas" se cultivaron en medio RPMI-1640 complementado con suero bovino fetal al 5% (vol/vol), penicilina 100 U/ml y estreptomina 50 mg/ml. Se sembraron aproximadamente 2x10<sup>3</sup> células en cada pocillo de una placa de 96 pocillos y se incubaron en CO<sub>2</sub> al 5% a 37°C durante 24 h. Para evaluar la citotoxicidad in vitro, todos los compuestos sintéticos se disolvieron en DMSO, se prepararon inmediatamente antes de los experimentos y se diluyeron en el medio completo antes de añadirlos a cada uno de los pocillos de una placa de 96 pocillos. Después se añadió cada compuesto al medio de cultivo en las diferentes concentraciones designadas (0,15, 0,5, 1,5, 5, 15 μM). Después de 72 h, se añadió una cantidad de 100 μl de MTT (1 mg/ml) a cada pocillo, y las muestras se incubaron a 37°C durante 4 h. Después de separar la disolución de MTT, se añadieron 100 μl de DMSO a cada pocillo y se incubaron a 37°C durante otros 20 min. Se midió la absorbancia a 560 nm usando un lector de ELISA.

Los resultados se expresan como valores medios de al menos tres experimentos independientes. Los valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos de ensayo se describen en la tabla 1.

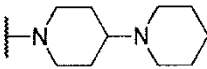
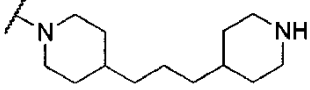
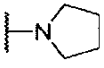
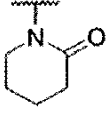
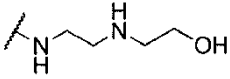
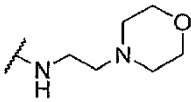
Tabla 1. Efectos de derivados de 10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona en la citotoxicidad por el ensayo de MTT.

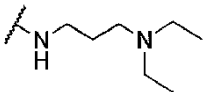
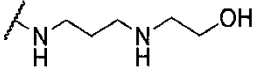
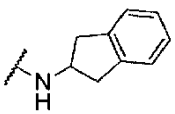
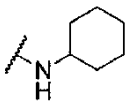
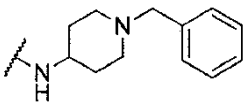
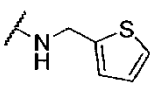
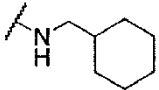
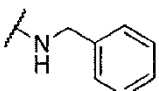
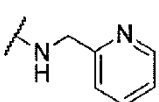
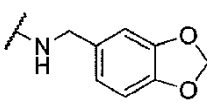
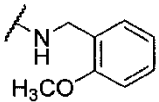
| Nº | Estructura del compuesto o sustituciones R  | Ensayo de MTT (CI <sub>50</sub> ± DE) <sup>a</sup> |              |
|----|---|--|--------------|
|    |   | DU-145 (μM)  | PC-3 (μM)    |
| 2  |  | > 15   | > 15         |
| 3  |  | > 15   | > 15         |
| 4  |  | > 15   | 10,10 ± 1,81 |
| 5  |  | 10,84 ± 6,55                                       | 3,89 ± 0,54  |

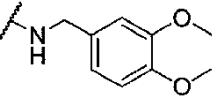
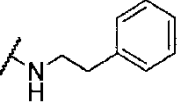
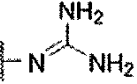
ES 2 667 819 T3

|    |   |              |              |
|----|---|--------------|--------------|
| 6  |    | > 15         | > 15         |
| 7  |    | 5,01 ± 1,68  | 2,84 ± 0,64  |
| 8  |    | 12,94 ± 0,26 | 7,18 ± 2,45  |
| 9  |    | > 15         | 12,04 ± 3,41 |
| 10 |    | > 15         | > 15         |
| 11 |  | > 15         | > 15         |
| 12 |  | > 15         | > 15         |
| 13 |  | > 15         | > 15         |
| 14 |  | > 15         | > 15         |
| 15 |  | 13,38 ± 2,87 | > 15         |
| 16 |  | 11,12 ± 4,18 | 9,55 ± 2,42  |
| 17 |  | > 15         | > 15         |

ES 2 667 819 T3

|     |   |              |              |
|-----|---|--------------|--------------|
| 18  |    | 10,23 ± 2,03 | 14,16 ± 1,41 |
| 19  |    | 9,02 ± 1,20  | 6,36 ± 0,17  |
| 20  |   | > 15         | > 15         |
| 21  |    | 11,12 ± 4,18 | 9,55 ± 2,42  |
| N1  |    | 11,65 ± 5,15 | 14,48 ± 2,70 |
| N2  |   | 6,70 ± 1,62  | 5,18 ± 2,20  |
| N3  |   | 7,64 ± 2,74  | 7,41 ± 3,43  |
| N4  |   | 10,35 ± 2,46 | 10,11 ± 1,32 |
| N5  |   | > 15         | > 15         |
| N6  |   | > 15         | > 15         |
| N7  |   | 5,94 ± 3,45  | 2,25 ± 0,61  |
| N8  |   | 1,73 ± 0,72  | 1,11 ± 0,69  |
| N9  |   | 11,55 ± 7,23 | 7,48 ± 3,35  |
| N10 |   | 5,94 ± 2,03  | 6,31 ± 4,11  |
| N11 |   | 4,95 ± 0,58  | 8,38 ± 3,39  |
| N12 |   | 6,74 ± 2,14  | 7,05 ± 2,48  |
| N13 |   | 14,16 ± 1,18 | 10,38 ± 2,30 |
| N14 |   | 1,80 ± 0,40  | 1,64 ± 0,55  |
| N15 |  | 3,81 ± 1,88  | 3,44 ± 1,81  |
| N16 |   | > 15         | > 15         |
| N17 |  | 2,70 ± 0,16  | 2,27 ± 0,09  |

|     |   |                  |                  |
|-----|---|------------------|------------------|
| N18 |    | $3,53 \pm 1,05$  | $2,22 \pm 0,21$  |
| N19 |    | $1,50 \pm 1,32$  | $1,98 \pm 0,72$  |
| N20 |    | $4,86 \pm 0,99$  | $6,20 \pm 2,52$  |
| N21 |    | $8,06 \pm 2,08$  | $7,51 \pm 0,22$  |
| N22 |   | $8,39 \pm 1,84$  | $6,47 \pm 0,30$  |
| N23 |  | $14,65 \pm 3,84$ | > 15             |
| N24 |  | $13,55 \pm 3,88$ | $14,80 \pm 3,26$ |
| N25 |  | $13,49 \pm 0,69$ | $11,16 \pm 1,55$ |
| N26 |  | $14,75 \pm 1,99$ | $14,20 \pm 2,22$ |
| N27 |  | $11,82 \pm 5,83$ | > 15             |
| N28 |  | $9,61 \pm 4,88$  | $6,01 \pm 3,31$  |

|            |   |              |              |
|------------|---|--------------|--------------|
| <b>N29</b> |  | 4,86 ± 0,99  | 6,20 ± 2,52  |
| <b>N30</b> |  | > 15         | > 15         |
| <b>N31</b> |   | > 15         | > 15         |
| <b>N32</b> |   | 13,59 ± 1,39 | 10,11 ± 0,94 |
| <b>N33</b> |   | 8,11 ± 1,37  | 6,13 ± 6,98  |
| <b>N34</b> |  | 9,06 ± 1,95  | 8,22 ± 1,02  |
| -          | Mitoxantrona  | 0,10 ± 0,01  | 0,39 ± 0,02  |
| -          | Doxorubicina  | 0,12 ± 0,03  | 0,63 ± 0,26  |
| -          | Camptotecina  | 0,10 ± 0,01  | 0,10 ± 0,01  |
| -          | Etopósido (VP-16)   | 0,40 ± 0,01  | 4,33 ± 0,86  |

<sup>a</sup> DE: Desviación estándar, todos los experimentos se llevaron a cabo independientemente al menos tres veces.

Además, los compuestos **N7**, **N8**, **N14**, **N15**, **N17** y **N18** que contenían más de un átomo de nitrógeno en las cadenas laterales mostraron actividades citotóxicas más destacadas que los que tenían un grupo hidroxilo, grupo alquilo o anillos aromáticos. Los compuestos **5**, **7**, **8**, **16**, **19**, **N2**, **N7**, **N8**, **N9**, **N14**, **N15**, **N16**, **N17**, **N18**, **N19** y **N25** se seleccionaron para el ensayo de actividades de TOP.

#### Ejemplo 56

##### Ensayo de actividades de topoisomerasa I y II

De acuerdo con la citotoxicidad celular, los compuestos **5**, **7**, **8**, **16**, **19**, **N2**, **N7**, **N8**, **N9**, **N14-N19** y **N25** también se seleccionaron para los ensayos de actividades de TOP I y II primarias con 25 y/o 50  $\mu\text{M}$  (Fig. 2-4). En el ensayo de actividad de la TOP I, los compuestos **7**, **N7**, **N14**, **N15**, **N17**, **N18** y **N25** mostraron efectos inhibidores más potentes que la CPT y se seleccionaron para la evaluación posterior usando cinco concentraciones diferentes (Figura 4). El valor de la  $\text{Cl}_{50}$  de los compuestos **7**, **N7**, **N14**, **N15**, **N18**, **N19** y **N25** era aproximadamente 10, 10, 1, 5, 25, 5, y 25  $\mu\text{M}$ , respectivamente (detectado por TopoGEN TG2005H, TG-2000H-1).

También se llevaron a cabo ensayos de relajación catalizada por la TOP II de ADN plasmídico (Fig. 5-7) para evaluar si los compuestos podían inhibir la TOP II. En respuesta al diseño de fármaco de los autores de la invención, los compuestos **7**, **N7**, **N8**, **N14**, **N15**, **N18** y **N19** mostraron efectos inhibidores más potentes que el agente positivo VP-16, y se seleccionaron para la evaluación posterior usando cinco concentraciones diferentes (Figura 7). El valor de  $\text{Cl}_{50}$  de los compuestos **7**, **N7**, **N8**, **N14**, **N15**, **N18** y **N19** era aproximadamente 10, 10, 1, 10, 5, 1 y 1  $\mu\text{M}$ , respectivamente (detectado por TopoGEN TG2005H, TG-2000H-1).

#### Ejemplo 57

Ensayo citotóxico de células de cáncer del Instituto Nacional del Cáncer:



Los resultados de ensayo mostrados en esta sección son las citotoxicidades de los compuestos in vitro frente al cribado de fármacos antineoplásicos de las líneas de células de cáncer del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y 26 compuestos cribados (2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, N1, N2, N6, N7, N9, N12, N13, N14, N16, N17, N19, N21, N25, N27, N30, N31). En la primera etapa, se llevó a cabo el ensayo de citotoxicidad de los 26 compuestos en la concentración 10 µM en las 60 líneas de cáncer y el ensayo SRB se llevó a cabo después de 48 horas de incubación. Los resultados se muestran en las tablas 2 a 4, y se representan por porcentaje de crecimiento.

5 Además, entre ellos cinco compuestos eran fármacos activos para el ensayo adicional de actividades citostáticas y citotóxicas frente al panel de 60 líneas celulares usando estudios de cinco dosis (0,01, 0,1, 1, 10 y 100 µM) (Tabla 5).

10 Se pueden llevar a cabo muchos cambios y modificaciones en la realización de la invención descrita antes, sin salirse del alcance de la misma. Por consiguiente, para promover el progreso en la ciencia y las técnicas útiles, la invención se describe y se pretende que esté limitada solo por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Tabla 2. Actividad antineoplásica in vitro de los compuestos 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12 y 13 en el programa de cribado de fármacos del NCI

| Panel/Línea celular                    | Compuestos/porcentaje de crecimiento* |           |           |           |           |           |           |           |           |           |
|--|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|  | 2                                     | 3         | 4         | 5         | 6         | 8         | 10        | 11        | 12        | 13        |
|  | NSC763977                             | NSC771780 | NSC777199 | NSC777200 | NSC777201 | NSC771775 | NSC771776 | NSC771777 | NSC771778 | NSC771779 |
| <b>Leucemia</b>                        |                                       |           |           |           |           |           |           |           |           |           |
| CCRF-CEM                               | 98.31                                 | 93.12     | 107.78    | 106.56    | 99.42     | 91.60     | 83.46     | 95.42     | 98.41     | 88.02     |
| HL-60(TB)                              | 105.63                                | 99.34     | 109.82    | 89.47     | 107.16    | 96.19     | 93.81     | 100.96    | 113.79    | 93.38     |
| K-562                                  | 112.29                                | 101.04    | 107.08    | 95.83     | 99.71     | 72.98     | 35.47     | 87.84     | 112.37    | 81.18     |
| MOLT-4                                 | 97.25                                 | 98.04     | 100.41    | 80.62     | 97.52     | 87.97     | 70.01     | 90.91     | 107.23    | 89.31     |
| RPMI-8226                              | 98.10                                 | 100.19    | 100.99    | 102.86    | 98.20     | 91.11     | 84.87     | 96.63     | 99.93     | 89.54     |
| SR                                     | 106.33                                | 89.02     | 96.00     | 88.18     | 95.68     | 86.41     | 79.07     | 85.15     | 103.11    | 88.91     |
| <b>Cáncer de pulmón no microcítico</b> |                                       |           |           |           |           |           |           |           |           |           |
| A549/ATCC                              | 107.34                                | 104.74    | 95.25     | 100.46    | 94.16     | 99.80     | 95.49     | 106.37    | 98.54     | 92.97     |
| EKVX                                   | 89.47                                 | N.D.      | N.D.      | N.D.      | N.D.      | N.D.      | N.D.      | N.D.      | N.D.      | N.D.      |
| HOP-62                                 | 116.47                                | 82.02     | 90.80     | 69.64     | 43.62     | 49.41     | 67.83     | 87.72     | 86.00     | 70.77     |
| HOP-92                                 | 72.97                                 | 90.83     | 93.13     | 80.11     | 58.65     | 17.97     | 39.64     | 70.17     | 81.27     | 60.43     |
| NCI-H226                               | 105.64                                | 83.41     | 99.58     | 98.57     | 96.20     | 85.67     | 89.29     | 88.98     | 87.10     | 88.01     |
| NCI-H23                                | 92.61                                 | 85.12     | 88.96     | 80.14     | 77.00     | 81.11     | 84.75     | 89.94     | 93.80     | 95.21     |
| NCI-H322M                              | 101.10                                | 100.12    | 90.87     | 90.77     | 83.74     | 77.04     | 82.85     | 88.92     | 84.41     | 88.41     |
| NCI-H460                               | 104.20                                | 103.14    | 96.92     | 101.23    | 88.86     | 96.05     | 93.71     | 95.57     | 103.24    | 99.28     |
| NCI-H522                               | 81.64                                 | 96.81     | 86.60     | 92.71     | 70.42     | 98.78     | 94.76     | 96.69     | 93.50     | 89.60     |
| <b>Cáncer de colon</b>                 |                                       |           |           |           |           |           |           |           |           |           |
| COLO 205                               | 108.65                                | 112.15    | 93.69     | 97.94     | 89.67     | 90.06     | 88.90     | 105.64    | 111.67    | 99.24     |
| HCC-2998                               | 100.97                                | 123.28    | 101.48    | 104.67    | 97.20     | 96.87     | 103.49    | 99.32     | 105.23    | 108.75    |
| HCT-116                                | 103.87                                | 102.27    | 86.20     | 89.48     | 74.26     | 80.94     | 69.33     | 98.59     | 105.36    | 85.71     |
| HCT-15                                 | 107.80                                | 102.28    | 98.11     | 107.99    | 89.27     | 93.94     | 82.92     | 94.51     | 99.81     | 93.81     |
| HT29                                   | 101.41                                | 99.73     | 96.78     | 102.69    | 87.73     | 78.65     | 63.19     | 102.71    | 99.94     | 83.73     |
| KM12                                   | 112.61                                | 111.27    | 102.45    | 98.03     | 96.40     | 110.71    | 101.86    | 107.75    | 113.15    | 88.68     |
| SW-620                                 | 96.92                                 | 99.06     | 101.39    | 103.05    | 105.18    | 95.50     | 88.11     | 93.08     | 100.20    | 96.18     |
| <b>Cáncer del SNC</b>                  |                                       |           |           |           |           |           |           |           |           |           |
| SF-268                                 | 113.60                                | 109.60    | 95.26     | 94.12     | 77.86     | 82.98     | 87.80     | 100.42    | 103.82    | 103.56    |
| SF-295                                 | 98.99                                 | 90.26     | 99.93     | 86.35     | 48.82     | 91.69     | 100.32    | 94.34     | 99.23     | 93.62     |

|                           |                   |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
|---------------------------|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| SF-539                    | 110.22            | 89.02  | 93.21  | 86.13  | 72.72  | 85.30  | 86.18  | 108.56 | 100.06 | 82.38  |
| SNB-19                    | 97.17             | 107.89 | 101.37 | 89.36  | 76.46  | 87.07  | 84.81  | 95.52  | 105.57 | 99.37  |
| SNB-75                    | 82.18             | 77.88  | 66.63  | 52.28  | 15.29  | 42.15  | 77.64  | 82.62  | 94.73  | 76.88  |
| U251                      | 99.59             | 101.71 | 101.85 | 99.18  | 93.55  | 92.52  | 83.31  | 96.69  | 96.09  | 98.58  |
| <b>Melanoma</b>           |                   |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| LOX IMVI                  | 90.46             | 90.53  | 92.07  | 91.21  | 86.53  | 87.47  | 87.79  | 94.22  | 95.15  | 89.82  |
| MALME-3M                  | 107.05            | 95.87  | 93.26  | 94.19  | 89.70  | 108.36 | 119.20 | 112.36 | 121.84 | 118.84 |
| M14                       | 106.90            | 106.18 | 94.76  | 88.40  | 94.36  | 102.15 | 101.70 | 93.00  | 104.02 | 110.35 |
| MDA-MB-435                | 102.02            | 100.64 | 103.18 | 103.83 | 107.18 | 105.80 | 98.24  | 96.99  | 102.39 | 102.07 |
| SK-MEL-2                  | 119.91            | 95.54  | 103.04 | 105.52 | 87.26  | 97.53  | 104.06 | 107.37 | 104.26 | 98.77  |
| SK-MEL-28                 | 98.95             | 101.80 | 116.59 | 112.31 | 96.60  | 107.92 | 100.66 | 104.19 | 104.22 | 111.28 |
| SK-MEL-5                  | 98.07             | 97.42  | 100.69 | 99.74  | 97.92  | 99.54  | 94.13  | 98.38  | 103.57 | 95.88  |
| UACC-257                  | 121.83            | 104.47 | 108.36 | 108.09 | 109.22 | 100.55 | 102.79 | 95.39  | 93.68  | 110.91 |
| UACC-62                   | 102.05            | 89.69  | 105.86 | 96.15  | 87.80  | 99.27  | 91.36  | 96.00  | 104.48 | 87.86  |
| <b>Cáncer de ovario</b>   |                   |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| IGROV1                    | 103.57            | 96.06  | 78.35  | 71.44  | 68.16  | 80.08  | 71.67  | 93.49  | 91.38  | 80.90  |
| OVCAR-3                   | 121.29            | 111.27 | 106.37 | 96.60  | 79.65  | 89.13  | 93.92  | 101.69 | 109.63 | 96.54  |
| OVCAR-4                   | 98.41             | 87.91  | N.D.   | N.D.   | N.D.   | 94.93  | 85.35  | 102.43 | 94.29  | 96.75  |
| OVCAR-5                   | 112.47            | 100.07 | 111.17 | 106.70 | 98.05  | 98.14  | 95.70  | 111.92 | 108.10 | 95.97  |
| OVCAR-8                   | 114.68            | 101.62 | 100.55 | 91.82  | 68.53  | 89.44  | 84.95  | 98.54  | 90.34  | 83.66  |
| NCI/ADR-RES               | 97.75             | 102.80 | 96.84  | 96.10  | 87.86  | 81.35  | 92.05  | 98.31  | 100.81 | 98.16  |
| SK-OV-3                   | N.T. <sup>b</sup> | 101.32 | 94.40  | 58.94  | 41.57  | 75.11  | 95.12  | 94.79  | 100.39 | 77.18  |
| <b>Cáncer renal</b>       |                   |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| 786-0                     | 104.44            | 105.25 | 99.76  | 99.15  | 87.00  | 90.48  | 85.58  | 105.57 | 101.58 | 99.31  |
| A498                      | N.T.              | 106.06 | 107.74 | 96.29  | 97.06  | 79.33  | 62.20  | 94.17  | 81.04  | 94.15  |
| ACHN                      | 113.47            | 86.84  | 95.52  | 74.89  | 64.81  | 89.73  | 83.05  | 96.39  | 94.99  | 82.54  |
| CAKI-1                    | 76.26             | 94.31  | N.D.   | N.D.   | N.D.   | 87.50  | 87.87  | 94.03  | 97.83  | 90.00  |
| RXF 393                   | 113.90            | 102.55 | 116.94 | 109.68 | 83.17  | 88.57  | 70.31  | 100.71 | 107.68 | 108.61 |
| SN12C                     | 95.83             | 95.92  | 101.14 | 98.74  | 99.49  | 83.03  | 86.81  | 97.70  | 102.66 | 96.81  |
| TK-10                     | 118.09            | 108.56 | 113.26 | 113.30 | 64.75  | 97.07  | 93.19  | 124.99 | 112.45 | 86.24  |
| UO-31                     | 68.91             | 66.06  | 76.44  | 74.69  | 73.81  | 48.97  | 42.34  | 64.91  | 63.85  | 73.11  |
| <b>Cáncer de próstata</b> |                   |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| PC-3                      | 93.23             | 91.59  | 91.90  | 92.46  | 81.25  | 84.81  | 77.99  | 89.12  | 90.66  | 79.80  |
| DU-145                    | 115.22            | 114.27 | 99.80  | 104.27 | 92.93  | 103.45 | 96.26  | 111.61 | 111.15 | 110.81 |
| <b>Cáncer de mama</b>     |                   |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| MCF7                      | 91.95             | 82.58  | 69.90  | 65.39  | 22.19  | 76.60  | 51.73  | 68.32  | 74.16  | 50.59  |
| MDA-MB-231/ATCC           | 95.70             | 84.28  | 81.80  | 78.12  | 71.03  | 57.30  | 55.49  | 89.11  | 94.34  | 71.53  |
| HS 578T                   | 88.33             | 95.14  | 113.28 | 66.51  | 60.38  | 65.57  | 76.01  | 76.42  | 85.20  | 83.27  |
| BT-549                    | 124.20            | 110.01 | 85.17  | 94.85  | 92.96  | 96.25  | 90.05  | 114.05 | 123.95 | 113.81 |
| T-47D                     | 99.59             | 110.10 | 77.89  | 68.46  | 37.66  | 82.24  | 87.22  | 89.22  | 104.57 | 80.00  |
| MDA-MB-486                | 104.57            | 98.57  | 100.33 | 103.54 | 29.91  | 102.02 | 81.67  | 98.53  | 86.34  | 99.67  |
| Media                     | 102.11            | 98.11  | 97.17  | 92.10  | 80.59  | 86.81  | 84.06  | 96.19  | 99.30  | 90.52  |
| Delta                     | 33.20             | 32.05  | 30.54  | 39.82  | 65.30  | 68.64  | 48.59  | 31.28  | 35.45  | 50.85  |
| Intervalo                 | 55.29             | 57.22  | 50.31  | 61.02  | 93.93  | 92.74  | 83.73  | 60.08  | 60.10  | 79.17  |

<sup>a</sup>Datos obtenidos del programa de cribado de fármacos de 60 líneas celulares in vitro del NCI en concentración 10<sup>-5</sup> molar. <sup>b</sup>N.D. = No determinado.

Tabla 3. Porcentaje de crecimiento de compuestos N1, N2, N6, N7, N9, N12, N13 y N14 en el programa de cribado de fármacos de 60 líneas celulares in vitro del NCI

| Panel/Línea celular                    | Compuestos/porcentaje de crecimiento <sup>a</sup> |           |           |           |           |           |           |           |
|--|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|  | N1  | N2        | N6        | N7        | N9        | N12       | N13       | N14       |
|  | NSC775512   | NSC771784 | NSC775513 | NSC771785 | NSC771786 | NSC772854 | NSC772855 | NSC772865 |
| <b>Leucemia</b>                        |   |           |           |           |           |           |           |           |
| CCRF-CFM                               | 79.77   | 88.62     | 93.72     | -53.54    | 81.07     | 70.00     | 98.57     | -39.61    |
| HL-60(TB)                              | 131.66  | 103.33    | 141.93    | -47.40    | 104.58    | 96.29     | 103.96    | -47.50    |
| K-562                                  | 40.69   | 77.52     | 95.25     | -58.60    | 68.23     | 46.86     | 106.64    | -57.17    |
| MOLT-4                                 | 86.86   | 92.27     | 103.08    | -56.34    | 78.76     | 61.79     | 93.68     | -58.82    |
| RPMI-8226                              | 93.10   | 79.66     | 108.60    | -37.68    | 83.81     | 73.50     | 97.78     | -27.48    |
| SR                                     | 47.76   | 84.32     | 104.59    | -34.76    | 60.44     | 62.38     | 97.29     | -51.67    |
| <b>Cáncer de pulmón no microcítico</b> |   |           |           |           |           |           |           |           |
| A549/ATCC                              | 51.68   | 61.84     | 91.04     | 23.38     | 80.72     | 69.86     | 101.98    | -88.76    |
| EKVX                                   | N.D. <sup>b</sup>                                 | N.D.      | N.D.      | N.D.      | N.D.      | N.D.      | N.D.      | N.D.      |
| HOP-62                                 | 79.39   | 57.49     | 95.32     | 56.42     | 81.90     | 55.91     | 88.69     | -97.40    |
| HOP-92                                 | 59.15   | -0.07     | 83.26     | -10.12    | 63.17     | N.D.      | N.D.      | N.D.      |
| NCI-H226                               | 73.53   | 41.31     | 79.22     | 58.08     | 83.55     | 77.56     | 87.55     | 28.55     |
| NCI-H23                                | 44.39   | 86.29     | 94.17     | 72.59     | 86.06     | 81.25     | 95.10     | -5.25     |
| NCI-H322M                              | 60.89   | 74.88     | 92.45     | 49.16     | 79.00     | 58.98     | 85.51     | -50.28    |
| NCI-H460                               | 73.84   | 53.33     | 99.42     | -71.14    | 100.97    | 83.78     | 95.17     | -62.39    |
| NCI-H522                               | 97.00   | 80.75     | 99.02     | -8.99     | 76.94     | 64.07     | 102.30    | -66.59    |
| <b>Cáncer de colon</b>                 |   |           |           |           |           |           |           |           |
| COLO 205                               | 94.82   | 82.36     | 107.68    | -82.85    | 99.13     | 68.37     | 93.45     | -87.22    |
| HCC-2998                               | 105.34  | 98.02     | 119.79    | -83.65    | 101.55    | 99.61     | 112.26    | -90.43    |
| HCT-116                                | 32.49   | 48.13     | 99.01     | -96.59    | 93.62     | 73.42     | 90.30     | -48.19    |
| HCT-15                                 | 68.73   | 79.72     | 95.35     | -30.05    | 78.61     | 77.58     | 96.97     | -45.92    |
| HT29                                   | 114.79  | 68.21     | 116.70    | -84.24    | 87.36     | 78.24     | 121.02    | -83.30    |
| KM12                                   | 68.75   | 85.79     | 94.04     | -77.07    | 91.93     | 82.37     | 105.66    | -85.99    |
| SW-620                                 | 84.37   | 84.65     | 104.94    | -67.82    | 97.18     | 84.32     | 92.80     | -66.88    |
| <b>Cáncer del SNC</b>                  |   |           |           |           |           |           |           |           |
| SF-268                                 | 70.58   | 78.23     | 102.86    | 39.05     | 95.06     | 76.71     | 105.52    | -67.65    |
| SF-295                                 | 89.04   | 69.49     | 104.18    | -32.59    | 92.50     | 89.58     | 95.92     | -74.29    |
| SF-539                                 | 59.86   | 60.35     | 95.09     | 48.73     | 90.56     | 83.86     | N.D.      | 2.13      |

ES 2 667 819 T3

|                           |        |        |        |        |        |       |        |        |
|---------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|
| SNB-19                    | 96.48  | 84.19  | 99.01  | 55.44  | 90.96  | 93.87 | 106.79 | 40.06  |
| SNB-75                    | 67.29  | 12.12  | 73.24  | 33.36  | 90.05  | 31.01 | 85.02  | -43.13 |
| U251                      | 85.19  | 76.58  | 97.05  | -39.75 | 84.10  | 74.49 | 105.12 | N.D.   |
| <b>Melanoma</b>           |        |        |        |        |        |       |        |        |
| LOX IMVI                  | 44.95  | 80.61  | 89.35  | -84.12 | 86.96  | 79.25 | 98.90  | N.D.   |
| MALMF-3M                  | 72.46  | 77.31  | 92.36  | -4.32  | 104.86 | 58.66 | 95.93  | -48.42 |
| M14                       | 105.85 | 91.72  | 107.34 | -92.77 | 107.09 | 85.38 | 94.27  | -55.62 |
| MDA-MB-435                | 84.97  | 80.67  | 108.13 | -64.64 | 94.98  | 92.11 | 108.08 | -85.39 |
| SK-MEL-2                  | 110.10 | 76.15  | 104.97 | -7.83  | 86.80  | N.D.  | N.D.   | N.D.   |
| SK-MEL-28                 | 83.41  | 93.07  | 98.40  | -76.79 | 100.76 | 82.86 | 106.87 | -96.20 |
| SK-MEL-5                  | 80.13  | 73.99  | 90.08  | 18.83  | 97.36  | 87.19 | 90.71  | 68.64  |
| UACC-257                  | 91.23  | 75.21  | 99.44  | -48.22 | 89.33  | 95.71 | 114.40 | -67.35 |
| UACC-62                   | 77.66  | 69.06  | 83.74  | -76.58 | 76.52  | 76.17 | 96.09  | -96.67 |
| <b>Cáncer de ovario</b>   |        |        |        |        |        |       |        |        |
| IGROV1                    | 67.97  | 59.26  | 80.40  | 33.20  | 88.51  | 66.54 | 74.77  | -77.31 |
| OVCAR-3                   | N.D.   | 76.51  | N.D.   | 19.74  | 103.35 | 96.34 | 115.22 | -84.15 |
| OVCAR-4                   | 71.33  | 23.19  | 98.77  | 60.67  | 102.67 | 83.23 | 86.07  | -20.15 |
| OVCAR-5                   | 86.91  | 92.93  | 99.96  | 24.27  | 101.56 | 88.01 | 101.36 | -52.16 |
| OVCAR-8                   | 31.61  | 62.54  | 95.31  | 1.22   | 78.13  | 68.74 | 92.79  | -74.59 |
| NCIADR-RES                | 70.95  | 88.61  | 101.32 | 23.00  | 91.54  | 77.02 | 98.47  | -42.68 |
| SK-OV-3                   | 88.67  | 28.90  | 99.71  | 70.10  | 104.57 | 58.93 | 86.70  | 12.25  |
| <b>Cáncer renal</b>       |        |        |        |        |        |       |        |        |
| 786-0                     | 95.51  | 23.87  | 108.84 | 43.11  | 104.43 | 82.86 | 99.74  | -57.40 |
| A498                      | 82.89  | 61.02  | 103.44 | 43.17  | 65.78  | 74.62 | 75.01  | 60.29  |
| ACHN                      | 84.47  | 43.77  | 84.92  | 7.55   | 82.25  | 69.12 | 91.24  | -92.31 |
| CAKI-1                    | 68.09  | 72.44  | 73.26  | 34.60  | 89.29  | 59.29 | 86.38  | -75.30 |
| RXF 393                   | 84.52  | 34.56  | 93.23  | -15.29 | 92.81  | 71.61 | 98.67  | -87.22 |
| SN12C                     | 92.52  | 85.67  | 94.28  | 48.67  | 92.52  | 81.98 | 95.41  | -93.98 |
| TK-10                     | 81.21  | 47.11  | 138.89 | -89.05 | 78.14  | 77.45 | 123.23 | -28.04 |
| UO-31                     | 65.34  | 32.06  | 78.57  | 21.83  | 51.97  | 51.01 | 78.64  | -92.77 |
| <b>Cáncer de próstata</b> |        |        |        |        |        |       |        |        |
| PC-3                      | 61.41  | 77.80  | 84.63  | 33.32  | 71.70  | 58.35 | 86.33  | -97.71 |
| DU-145                    | 80.29  | 87.67  | 109.54 | -80.85 | 102.77 | 87.04 | 113.48 | -96.35 |
| <b>Cáncer de mama</b>     |        |        |        |        |        |       |        |        |
| MCF7                      | 23.26  | 17.54  | 67.12  | -85.41 | 29.66  | 40.92 | 73.82  | -98.38 |
| MDA-MB-231/ATCC           | 66.58  | 48.66  | 77.83  | -37.28 | 66.62  | 58.29 | 84.22  | -84.52 |
| HS 578T                   | 82.63  | 36.37  | 89.81  | 34.31  | 83.24  | 52.66 | 89.33  | 50.82  |
| BT-549                    | 108.49 | 100.10 | 109.76 | 91.29  | 131.62 | 85.96 | 103.61 | 78.49  |
| T-47D                     | 42.13  | 38.28  | 73.62  | 26.06  | 74.45  | 46.94 | 73.76  | -82.45 |
| MDA-MB-486                | 8.75   | 26.29  | 95.79  | 12.81  | 39.59  | 80.85 | 96.02  | -62.13 |
| <b>Media</b>              | 75.06  | 65.97  | 96.94  | -11.06 | 86.33  | 73.52 | 96.33  | -51.89 |
| <b>Delta</b>              | 66.31  | 66.04  | 29.82  | 85.53  | 56.67  | 42.51 | 22.57  | 46.49  |
| <b>Intervalo</b>          | 122.91 | 103.40 | 74.81  | 187.88 | 101.96 | 68.60 | 49.47  | 176.87 |

<sup>a</sup>Datos obtenidos del programa de cribado de fármacos de 60 líneas celulares in vitro del NCI en concentración 10<sup>-5</sup> molar. <sup>b</sup>N.D. = No determinado.

Tabla 4. Porcentaje de crecimiento de compuestos N16, N17, N19, N21, N25, N27, N30 y N31 en el programa de cribado de fármacos de 60 líneas celulares in vitro del NCI

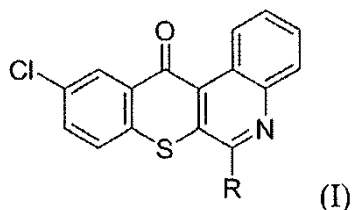
| Panel/Línea celular                    | Compuestos/porcentaje de crecimiento <sup>a</sup> |           |           |           |           |           |           |           |
|--|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|  | N16   | N17       | N19       | N21       | N25       | N27       | N30       | N31       |
|  | NSC777203   | NSC775511 | NSC777201 | NSC772866 | NSC772867 | NSC775508 | NSC775509 | NSC775510 |
| <b>Leucemia</b>                        |   |           |           |           |           |           |           |           |
| CCRF-CEM                               | 82.21   | 69.06     | -54.78    | 92.23     | 102.34    | 88.86     | 114.29    | 100.93    |
| HL-60(TB)                              | 104.97  | 77.32     | -37.88    | 107.06    | 98.82     | 112.12    | 105.68    | 94.27     |
| K-562                                  | 17.67   | 47.53     | -66.94    | 102.86    | 90.61     | 80.37     | 82.82     | 91.76     |
| MOLT-4                                 | 80.91   | 70.71     | -47.57    | 92.42     | 92.42     | 87.55     | 87.33     | 82.02     |
| RPMI-8226                              | 92.20   | 78.66     | 5.53      | 94.56     | 88.54     | 96.35     | 77.36     | 99.98     |
| SR                                     | 67.74   | 48.48     | -51.40    | 85.52     | 85.46     | 79.57     | 89.88     | 94.13     |
| <b>Cáncer de pulmón no microcítico</b> |   |           |           |           |           |           |           |           |
| A549/ATCC                              | 95.12   | 81.19     | -61.45    | 85.28     | 68.33     | 104.74    | 88.44     | 93.49     |
| EKVX                                   | N.D. <sup>b</sup>                                 | N.D.      | N.D.      | N.D.      | N.D.      | N.D.      | N.D.      | N.D.      |
| HOP-62                                 | 67.97   | 86.73     | 36.97     | 101.46    | 66.53     | 78.01     | 103.19    | 90.07     |
| HOP-92                                 | 58.79   | 40.76     | 23.01     | N.T.      | N.T.      | 45.39     | 73.02     | 67.57     |
| NCL-H226                               | 94.09   | 81.01     | 86.75     | 93.26     | 79.35     | 53.50     | 77.00     | 72.39     |
| NCL-H23                                | 83.07   | 100.25    | 54.26     | 91.11     | 74.37     | 79.93     | 89.89     | 92.72     |
| NCL-H322M                              | 76.96   | 82.29     | 10.05     | 91.10     | 91.00     | 73.65     | 117.72    | 99.19     |
| NCL-H460                               | 100.49  | 88.06     | -80.98    | 91.29     | 64.41     | 76.71     | 95.11     | 98.14     |
| NCL-H522                               | 76.66   | 98.76     | -59.68    | 83.95     | 75.71     | 78.43     | 93.93     | 93.69     |
| <b>Cáncer de colon</b>                 |   |           |           |           |           |           |           |           |
| COLO 205                               | 79.39   | 91.35     | -87.17    | 103.96    | 80.79     | 87.63     | 100.02    | 105.41    |
| HCC-2998                               | 90.51   | 108.36    | -74.47    | 109.83    | 95.77     | N.T.      | 113.77    | 105.27    |
| HCT-116                                | 81.64   | 70.19     | -91.19    | 65.37     | 66.87     | 69.98     | 85.77     | 98.46     |
| HCT-15                                 | 58.81   | 80.92     | -76.47    | 91.71     | 71.76     | 77.41     | 91.82     | 100.67    |
| HT29                                   | 43.13   | 90.98     | -83.53    | 105.11    | 77.16     | 82.91     | 109.15    | 120.78    |
| KM12                                   | 68.16   | 97.75     | -83.29    | 112.90    | 80.34     | 87.96     | 90.99     | 109.46    |
| SW-620                                 | 99.65   | 91.74     | -81.48    | 87.98     | 78.97     | 76.95     | 93.45     | 97.10     |
| <b>Cáncer del SNC</b>                  |   |           |           |           |           |           |           |           |
| SF-268                                 | 79.49   | 87.67     | 17.28     | 92.06     | 73.68     | 93.24     | 101.32    | 100.14    |
| SF-295                                 | 102.17  | 95.14     | -93.00    | 92.22     | 74.33     | 94.39     | 95.46     | 95.31     |
| SF-539                                 | 76.72   | 87.85     | -47.59    | 91.20     | 80.59     | 77.12     | 97.86     | 95.67     |
| SNB-19                                 | 90.44   | 97.83     | 46.07     | 106.72    | 102.93    | 97.62     | 100.86    | 96.74     |
| SNB-75                                 | 60.74   | 60.99     | 23.66     | 81.91     | 14.83     | 57.14     | 68.76     | 74.50     |
| U251                                   | 76.34   | 84.19     | -66.76    | N.D.      | N.D.      | 81.03     | 96.78     | 98.72     |
| <b>Melanoma</b>                        |   |           |           |           |           |           |           |           |
| LOX IMVI                               | 67.43   | 66.16     | -82.79    | N.D.      | N.D.      | 78.69     | 89.03     | 87.78     |
| MALME-3M                               | 78.79   | 100.91    | -34.30    | 93.42     | 77.59     | 81.64     | 122.61    | 99.74     |
| M14                                    | 99.59   | 103.73    | 6.12      | 103.41    | 87.29     | 94.93     | 97.97     | 100.06    |
| MDA-MB-435                             | 98.93   | 93.04     | -88.95    | 106.98    | 89.58     | 91.64     | 106.06    | 104.49    |
| SK-MEL-2                               | 94.52   | 106.47    | 53.64     | N.D.      | N.D.      | 95.57     | 106.33    | 113.12    |
| SK-MEL-28                              | 98.56   | 99.63     | -94.33    | 101.79    | 84.20     | 88.24     | 98.94     | 99.41     |
| SK-MEL-5                               | 91.61   | 91.73     | 62.02     | 97.00     | 92.81     | 79.86     | 89.49     | 85.38     |
| UACC-257                               | 106.52  | 107.40    | 45.70     | 103.68    | 83.24     | N.D.      | 109.29    | 98.66     |
| UACC-62                                | 94.58   | 102.63    | -77.63    | 93.23     | 89.20     | 72.96     | 74.67     | 80.17     |
| <b>Cáncer de ovario</b>                |   |           |           |           |           |           |           |           |
| IGROV1                                 | 74.11   | 87.27     | -43.25    | 83.31     | 53.42     | 67.81     | N.D.      | 86.73     |
| OVCAR-3                                | 97.14   | N.D.      | N.D.      | 91.85     | 76.59     | N.D.      | N.D.      | N.D.      |
| OVCAR-4                                | N.D.  | 94.63     | 12.32     | 72.10     | 27.24     | 53.73     | 79.53     | 79.00     |
| OVCAR-5                                | 68.98   | 106.26    | -65.05    | 98.06     | 91.27     | 84.38     | 102.03    | 100.83    |
| OVCAR-8                                | 92.43   | 98.38     | 9.89      | 74.91     | 68.33     | 79.45     | 95.61     | 97.83     |
| NCI(ADR)-RES                           | 77.03   | 96.94     | 26.35     | 95.71     | 77.36     | 91.11     | 96.51     | 103.78    |
| SK-OV-3                                | 85.34   | 99.91     | 76.48     | 94.54     | 36.71     | 82.87     | 102.16    | 96.11     |
| <b>Cáncer renal</b>                    |   |           |           |           |           |           |           |           |
| 786-0                                  | 83.16   | 93.30     | -17.60    | 97.69     | 72.48     | 95.83     | 108.00    | 100.71    |
| A498                                   | 80.54   | 78.57     | 61.88     | 93.00     | 86.46     | 75.91     | 83.22     | 99.56     |
| ACHN                                   | 91.61   | 86.20     | -96.96    | 97.31     | 51.82     | 58.48     | 90.85     | 91.19     |
| CAKI-1                                 | N.D.  | 84.31     | N.D.      | 72.76     | 80.38     | 75.09     | 81.04     | 85.75     |
| RXF 393                                | 93.21   | 76.32     | 43.67     | 97.03     | 71.08     | 74.20     | 96.74     | 88.50     |
| SN12C                                  | 95.98   | 83.63     | 78.75     | 89.12     | 87.82     | 85.53     | 86.54     | 94.23     |
| TK-10                                  | 76.67   | 108.89    | -92.61    | 127.96    | 75.80     | 116.79    | 122.13    | 132.57    |
| UO-31                                  | 54.16   | 72.62     | 24.54     | 72.52     | 65.31     | 80.98     | 75.82     | 72.12     |
| <b>Cáncer de próstata</b>              |   |           |           |           |           |           |           |           |
| PC-3                                   | 67.82   | 81.31     | -26.98    | 75.02     | 72.70     | 78.54     | 87.25     | 84.95     |
| DU-145                                 | 93.09   | 97.29     | -71.03    | 104.25    | 74.80     | 72.44     | 100.17    | 107.03    |
| <b>Cáncer de mama</b>                  |   |           |           |           |           |           |           |           |
| MCF7                                   | 51.69   | 51.20     | -72.49    | 46.14     | 16.01     | 43.53     | 60.91     | 59.13     |
| MDA-MB-231/ATCC                        | 59.20   | 73.39     | -66.53    | 77.17     | 32.67     | 54.65     | 79.55     | 82.31     |
| HS 578T                                | 89.65   | 87.67     | 64.69     | 94.22     | 34.73     | 70.49     | 87.62     | 87.49     |
| BT-549                                 | 91.21   | 99.81     | 98.48     | 105.53    | 97.19     | 111.06    | 106.85    | 105.24    |
| T-47D                                  | 47.63   | 79.82     | 16.26     | 72.43     | 38.08     | 74.41     | 71.96     | 69.90     |
| MDA-MB-486                             | 74.34   | 43.26     | -24.00    | 108.92    | -9.83     | 60.47     | 63.11     | 53.93     |
| Media                                  | 80.38   | 85.32     | -21.33    | 92.62     | 71.97     | 80.18     | 93.22     | 93.38     |
| Delta                                  | 62.71   | 44.56     | 75.63     | 46.48     | 81.80     | 36.65     | 32.31     | 39.45     |
| Intervalo                              | 88.85   | 68.13     | 195.44    | 81.82     | 112.76    | 73.26     | 61.70     | 78.64     |

<sup>a</sup>Datos obtenidos del programa de cribado de fármacos de 60 líneas celulares in vitro del NCI en concentración 10<sup>-5</sup> molar. <sup>b</sup>N.D. = No determinado.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto como se muestra en la fórmula (I):



en donde R se selecciona de los grupos que consisten en:

- 5 i) grupos halógeno, amino, hidroxilo y tiol;
- ii) cadenas de alquilo lineal que contienen nitrógeno de  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{H}$ , grupos alquilo con cadenas laterales sustituidas, cadenas laterales alquilo con un grupo amino sustituido y cadenas laterales alquilo con un grupo hidroxilo sustituido, en donde  $1 \leq n \leq 10$ ;
- iii)  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{H}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ , en donde  $1 \leq n \leq 10$ ;
- 10 iv) grupos cicloalquilo que contienen nitrógeno y compuestos heterocíclicos  $\text{C}_{3-12}$  que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, en donde la posición orto, para y meta se puede seleccionar además independientemente de uno de los grupos que consiste en: grupo hidrógeno, grupos alquilo  $(\text{CH}_2)_n\text{H}$ , grupos  $(\text{CH}_2)_n$ -hidroxilo, grupos  $(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo- $\text{C}_{3-12}$ , grupos  $(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo que contiene nitrógeno- $\text{C}_{3-12}$ , anillos de  $(\text{CH}_2)_n$ -benceno, grupo formilo y grupos  $(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ -cicloalquilo que contiene nitrógeno- $\text{C}_{3-12}$ , en donde  $0 \leq n \leq 10$ ;
- v)  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}_1$ ,  $0 \leq n \leq 10$ , en donde  $\text{R}_1$  se selecciona de los grupos que consisten en:  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(\text{NH}_2)_2$ , cadenas de alquilo lineal de  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{H}$ , grupos alquilo con cadenas laterales sustituidas, cadenas laterales alquilo con un grupo amino sustituido y cadenas laterales alquilo con un grupo hidroxilo sustituido;
- 20 vi)  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}_2$ ,  $0 \leq n \leq 10$ , en donde  $\text{R}_2$  se selecciona de los grupos que consisten en: anillos de benceno, grupos cicloalquilo  $\text{C}_{3-12}$  y grupos heterocíclicos los cuales contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, en donde la posición orto, para y meta se puede seleccionar además independientemente de uno de los grupos que consiste en: grupo metoxilo, grupo amino, anillos de benceno, alquilo, amino, nitro, grupos hidroxilo con cadenas laterales C1-C3 sustituidas y grupos heterocíclicos  $\text{C}_{3-12}$ ; en donde los grupos heterocíclicos  $\text{C}_{3-12}$  contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N;
- 25 y sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros y enantiómeros.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde los grupos R que consisten en i) ~ vi) se seleccionan del grupo que consiste en cloro, hidroxilo, metoxilo, dimetilamino, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 4-bencilpiperazin-1-ilo, 4-fenilpiperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-bencilpiperidin-1-ilo, (1,4'-bipiperidin)-1'-ilo, 4-(3-(piperidin-4-il)propil)piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, isobutilamino, pentan-3-ilamino, (2-(dimetilamino)etil)amino, (2-(diethylamino)etil)amino, 2-etanolamino, 3-propanolamino, 5-pentanolamino, (1-hidroxibutan-2-il)amino, (4-metilpentan-2-il)amino, (2-aminoetil)amino, (2-((2-hidroxietil)amino)etil)amino, (2-morfolinoetil)amino, (3-(dimetilamino)propil)amino, (3-(diethylamino)propil)amino, (3-((2-hidroxietil)amino)propil)amino, (2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino, ciclohexilamino, (1-bencilpiperidin-4-il)amino, (tiofen-2-ilmetil)amino, (ciclohexilmetil)amino, bencilamino, (piridin-2-ilmetil)amino, (benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)amino, (2-metoxibencil)amino, (3,4-dimetoxibencil)amino, fenetilamino, (4-metoxifenetil)amino, (4-aminofenetil)amino, guanidina y piperidin-1-ilamino.

35

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- Ácido 3-((4-clorofenil)tio)-2-hidroxiquinolina-4-carboxílico,
- 40 6,9-Dicloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,
- 10-Cloro-6-hidroxi-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,
- 10-Cloro-6-metoxi-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona
- 10-Cloro-6-dimetilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,
- 10-Cloro-6-(piperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,

- 10-Cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(4-etilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-(4-Bencilpiperazin-1-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 5 10-Cloro-6-(4-fenilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-morfolino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-tiomorfolino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(piperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10 6-(4-Bencilpiperidin-1-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-([1,4'-Bipiperidin]-1'-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(4-(3-(piperidin-4-il)propil)piperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(pirrolidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(2-oxopiperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 15 10-Cloro-6-metilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-etilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-propilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-(Butilamino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-isobutilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 20 10-Cloro-6-(pentan-3-ilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2-(dimetilamino)etil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2-(dietilamino)etil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(2-etanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(3-propanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 25 10-Cloro-6-(5-pentanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((1-hidroxibutan-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((4-metilpentan-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-((2-Aminoetil)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2-((2-hidroxietil)amino)etil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 30 10-Cloro-6-((2-morfolinoetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((3-(dimetilamino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((3-(dietilamino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((3-((2-hidroxietil)amino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 35 10-Cloro-6-(ciclohexilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-((1-Bencilpiperidin-4-il)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((tiofen-2-ilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,

- 10-Cloro-6-((ciclohexilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-(Bencilamino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((piridin-2-ilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 5 10-Cloro-6-((2-metoxibencil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((3,4-dimetoxibencil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(fenetilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((4-metoxifenetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-((4-Aminofenetil)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10 2-(10-Cloro-12-oxo-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-6-il)guanidina,  
 10-Cloro-6-(piperidin-1-ilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 y sus sales.
4. El compuesto según la reivindicación 1, para usar en un método para inhibir la actividad de la topoisomerasa I de la célula de cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz del compuesto según la reivindicación 1.  
 15 1.
5. El compuesto según la reivindicación 1, para usar en un método para inhibir la actividad de la topoisomerasa II de la célula de cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz del compuesto según la reivindicación 1.
6. El compuesto según la reivindicación 1, para usar en un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto.  
 20
7. El compuesto para usar según la reivindicación 6, en donde el cáncer se selecciona de los grupos que consisten en leucemia, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, cáncer del sistema nervioso central (SNC), melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata y cáncer de mama.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto según la reivindicación 1, y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.  
 25
9. Un método para preparar derivados de tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona según la reivindicación 1, comprendiendo el método:
- (1) una mezcla de isatina, ácido 2-((4-clorofenil)tio)acético y acetato sódico se calentó a 150°C durante 1 h, después de enfriar la mezcla se añadió ácido acético, se recogió el precipitado, se lavó con ácido acético, agua y n-hexano, y se obtuvo el compuesto 2 (ácido 3-((4-clorofenil)tio)-2-hidroxiquinolina-4-carboxílico);  
 30
- (2) una disolución del compuesto 2 (ácido 3-((4-clorofenil)tio)-2-hidroxiquinolina-4-carboxílico) en tricloruro de fosforilo se calentó a 150°C durante 48 h, después de enfriar la mezcla se vertió en agua a 0°C, el precipitado se recogió por filtración, después se añadió a NaHCO<sub>3</sub> al 10% con agitación enérgica durante 1 h, el precipitado resultante se recogió y se lavó con H<sub>2</sub>O, el sólido bruto se recristalizó con diclorometano para dar el compuesto 3 (6,9-dicloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona);  
 35
- (3) a una disolución del compuesto 3 (6,9-dicloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona) en DMF se añadió HCl conc. y se calentó a reflujo, después de 6 horas, se añadió HCl conc. gota a gota y se calentó a reflujo durante otras 12 horas, la mezcla se evaporó a vacío y se trató con H<sub>2</sub>O, después de filtrar el sólido bruto se lavó con EtOH para dar el compuesto 4 (10-cloro-6-hidroxi-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona);
- 40 (4) una suspensión del compuesto 3 (6,9-dicloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona) y metóxido sódico en metanol se calentó a reflujo durante 16 h, después de enfriar se separó el disolvente, se filtró y se lavó con etanol y n-hexano para recoger el compuesto 5 (10-cloro-6-metoxi-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona);
- (5) una disolución del compuesto 3 (6,9-dicloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona), aminas secundarias adecuadas y carbonato sódico en DMSO, se calentó a reflujo durante 10 horas, después se añadió hielo-agua a la reacción, el precipitado se filtró, se lavó con agua/metanol para recoger el siguiente compuesto:  
 45
- 10-Cloro-6-dimetilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,



- 10-Cloro-6-(piperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(4-etilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 5 6-(4-Bencilpiperazin-1-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(4-fenilpiperazin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-morfolino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-tiomorfolino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(piperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10 10-Cloro-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-(4-Bencilpiperidin-1-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-([1,4'-Bipiperidin]-1'-il)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(4-(3-(piperidin-4-il)propil)piperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(pirrolidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona, o  
 15 10-Cloro-6-(2-oxopiperidin-1-il)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona, respectivamente;  
 (6) a una disolución del compuesto 3 (6,9-dicloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona) en DMSO se añadieron las aminas primarias adecuadas y se calentó a reflujo durante 8 horas, después de enfriar la reacción se añadió agua, el precipitado se filtró y se lavó con agua y metanol para recoger el siguiente compuesto:  
 10-Cloro-6-metilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 20 10-Cloro-6-etilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-propilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-(Butilamino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-isobutilamino-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(pentan-3-ilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 25 10-Cloro-6-((2-(dimetilamino)etil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2-(dietilamino)etil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(2-etanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(3-propanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(5-pentanolamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 30 10-Cloro-6-((1-hidroxibutan-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((4-metilpentan-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-((2-Aminoetil)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2-((2-hidroxietil)amino)etil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2-morfolinoetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 35 10-Cloro-6-((3-(dimetilamino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((3-(dietilamino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((3-((2-hidroxietil)amino)propil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,

- 10-Cloro-6-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(ciclohexilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-((1-Bencilpiperidin-4-il)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((tiefen-2-ilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 5 10-Cloro-6-(ciclohexilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-(Bencilamino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(piridin-2-ilmetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((2-metoxibencil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10 10-Cloro-6-((3,4-dimetoxibencil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-(fenetilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 10-Cloro-6-((4-metoxifenetil)amino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 6-((4-Aminofenetil)amino)-10-cloro-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona,  
 2-(10-Cloro-12-oxo-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-6-il)guanidina, o  
 15 10-Cloro-6-(piperidin-1-ilamino)-12H-tiocromeno[2,3-c]quinolin-12-ona, rispettivamente.

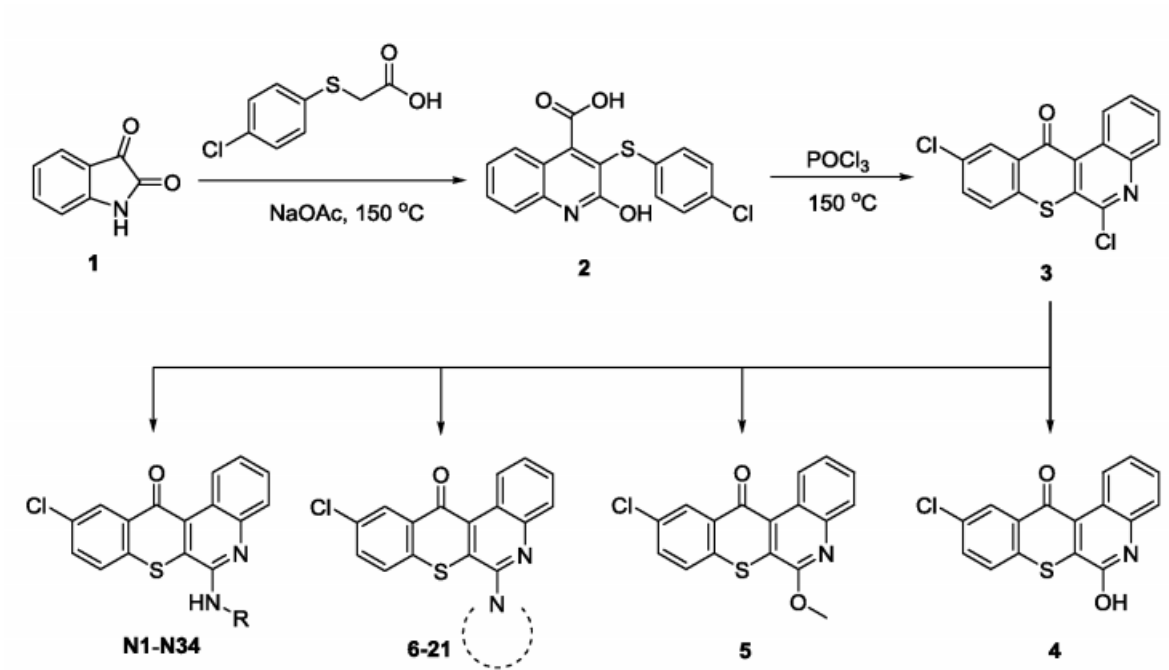


Fig. 1

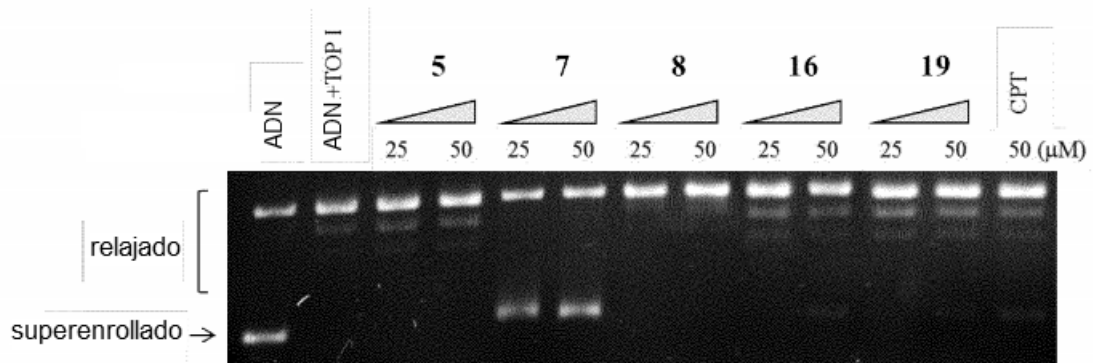


Fig. 2

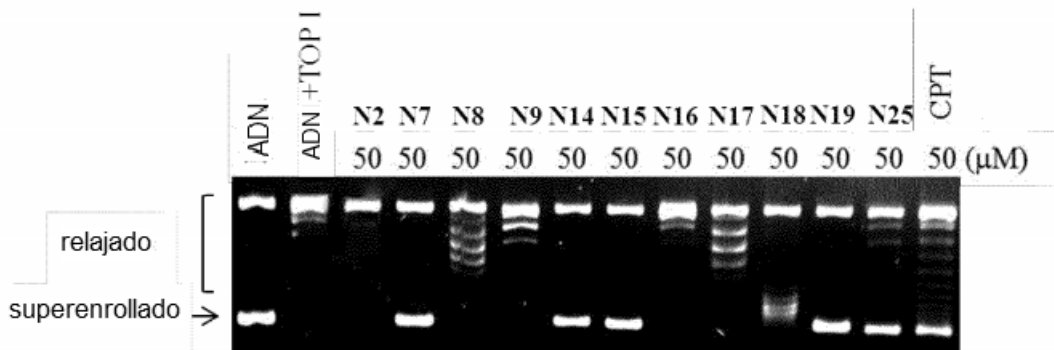


Fig. 3

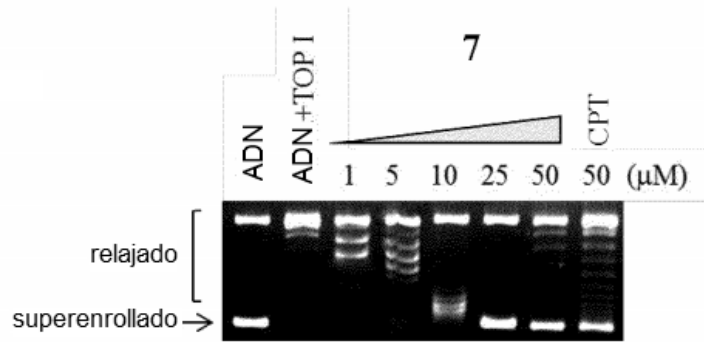


Fig. 4a

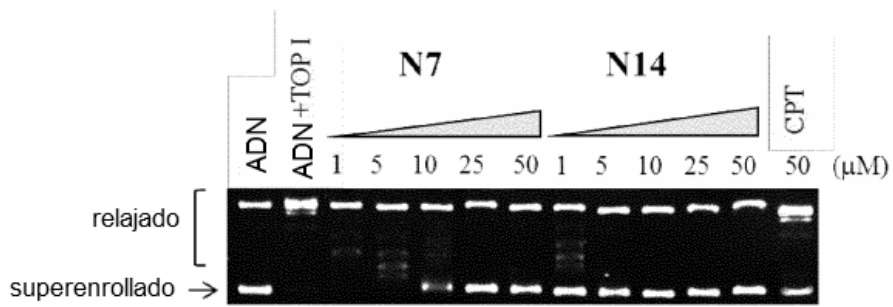


Fig. 4b

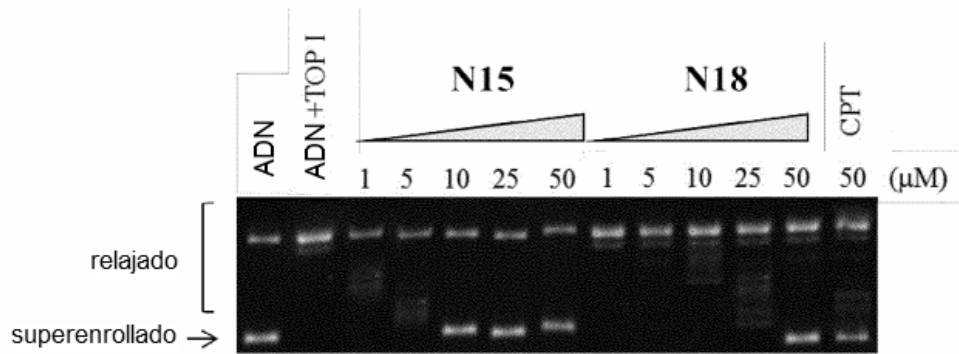


Fig. 4c

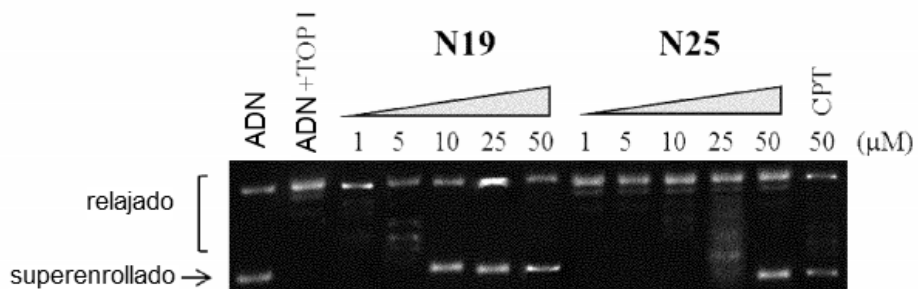


Fig. 4d

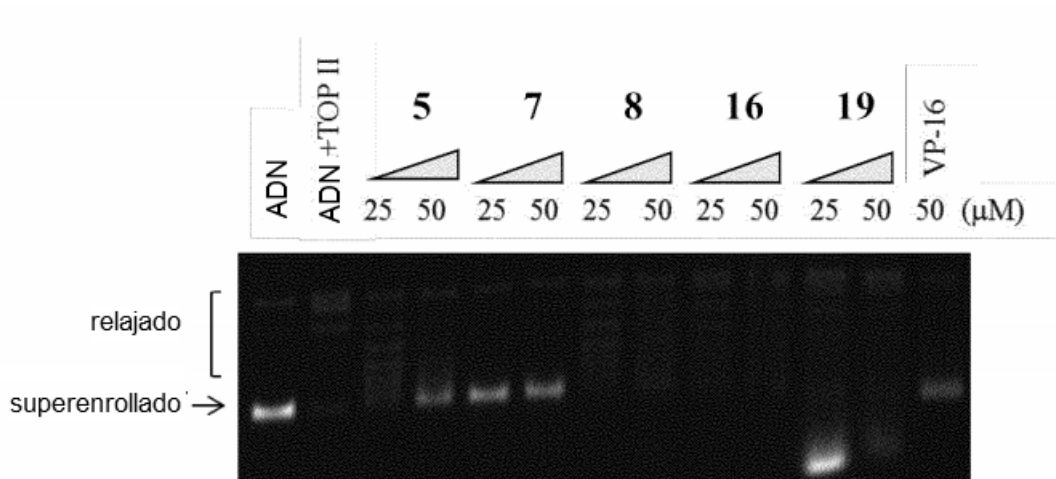


Fig. 5

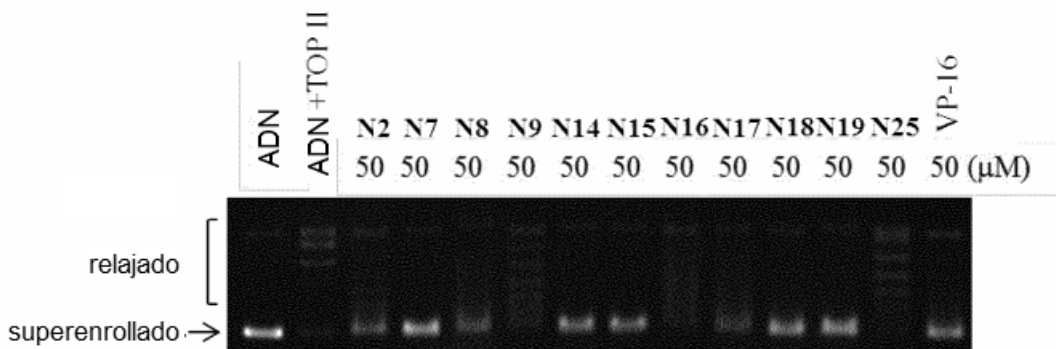


Fig. 6

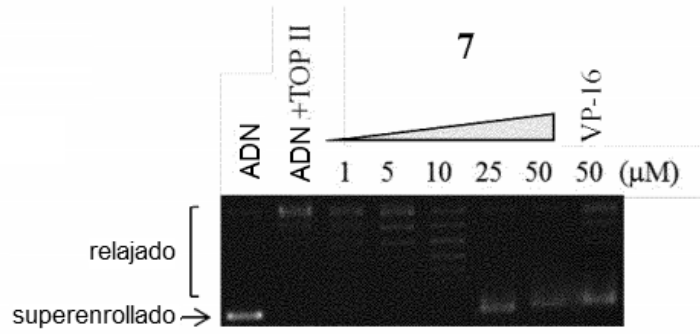


Fig. 7a

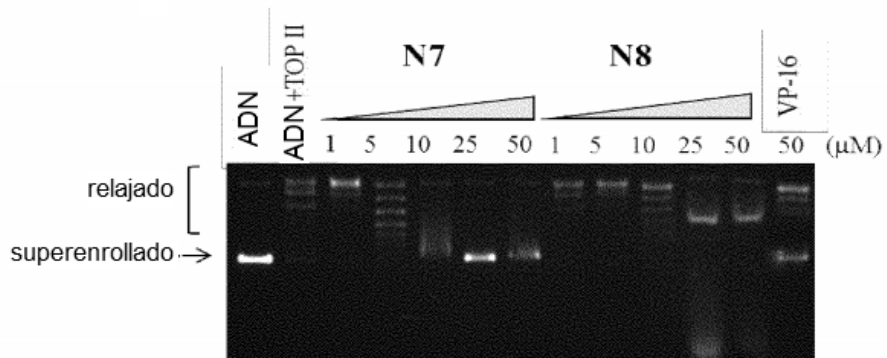


Fig. 7b

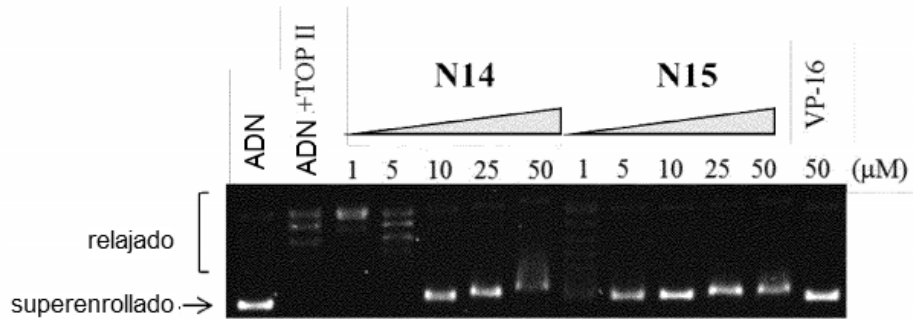


Fig. 7c

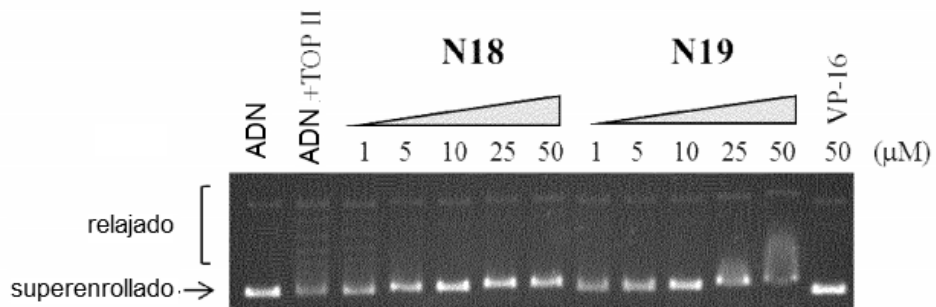


Fig. 7d