

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 198**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**C07D 213/74** (2006.01)  
**C07D 215/38** (2006.01)  
**C07D 241/44** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2010 PCT/IB2010/052650**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.12.2010 WO10143168**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2010 E 10728368 (1)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 2440545**

54 Título: **Compuestos útiles para tratar el cáncer**

30 Prioridad:

**12.06.2009 EP 09162630**  
**12.06.2009 US 186552 P**  
**12.06.2009 EP 09305540**  
**12.06.2009 US 186544 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.12.2019**

73 Titular/es:

**ABIVAX (25.0%)**  
**5 rue de la Baume**  
**75008 Paris, FR;**  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE (25.0%);**  
**INSTITUT CURIE (25.0%) y**  
**UNIVERSITE DE MONTPELLIER (25.0%)**

72 Inventor/es:

**ROUX, PIERRE;**  
**MAHUTEAU, FLORENCE;**  
**NAJMAN, ROMAIN;**  
**TAZI, JAMAL;**  
**GADEA, GILLES;**  
**SCHERRER, DIDIER;**  
**BROCK, CARSTEN y**  
**CAHUZAC, NATHALIE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 736 198 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**

Compuestos útiles para tratar el cáncer

Campo de la invención

5 La presente invención está generalmente dedicada al uso de compuestos para la fabricación de composiciones útiles para tratar el cáncer.

Antecedentes de la invención

10 En la mayoría de los cánceres, la mortalidad no se debe al tumor primario, sino que a las metástasis derivadas. Esta progresión maligna que conduce a la invasión tumoral y se define clínicamente por la aparición de metástasis es el resultado final de la pérdida primaria de adhesión celular y el aumento de la movilidad celular que juntas permiten que las células invasoras abandonen el sitio del tumor inicial y colonicen diversos tejidos diana.

15 Las metástasis se consideran una característica recurrente de la progresión maligna descontrolada del cáncer. Durante este proceso, las células tumorales completan su transformación maligna al aumentar su capacidad migratoria. A continuación, las células cancerosas se pueden diseminar y establecer focos tumorales en sitios alejados. La propagación de las células cancerosas en el organismo es el resultado de una serie de eventos llamados "cascada metastásica": invasión de los tejidos alrededor del tumor, intravasación venosa o linfática, migración y establecimiento en un lugar distante de una nueva colonia que escapa a todos los mecanismos de defensa del organismo.

20 La invasión metastásica, contra la cual no existe una opción terapéutica eficaz disponible en este momento, es por lejos la principal causa de muerte. Debido a la frecuencia de los cánceres diagnosticados en el estadio metastásico y al estancamiento terapéutico que representan, el desarrollo de moléculas que se dirigen específicamente a la invasión metastásica es, por lo tanto, un requisito esencial para un avance decisivo en los tratamientos del cáncer.

La presente invención está en consonancia con la evidencia publicada durante los últimos veinte años de una conexión entre cambios en el empalme alternativo del ARN y la invasión metastásica que ha dado lugar a nuevas estrategias terapéuticas.

25 Ya se conoce el tratamiento del cáncer mediante el uso de compuestos tales como los descritos, por ejemplo, en la publicación internacional WO2008/115870.

Compendio de la invención

30 Ahora se halló que derivados de la fórmula (I), según se define en la fórmula (I) más adelante en la presente memoria y, más particularmente, en la fórmula (Ia) más adelante en la presente memoria, son capaces de corregir defectos de empalme alternativo, según se ilustra en los datos experimentales más adelante en la presente memoria, un mecanismo asociado estrechamente con la progresión invasiva de los cánceres metastásicos, y en función de dicha actividad, los compuestos son útiles en el tratamiento del cáncer.

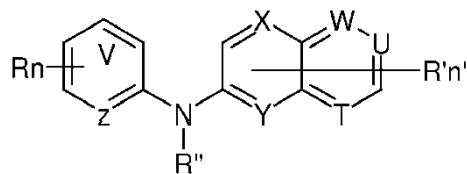
La presente invención, por lo tanto, se refiere a compuestos de fórmula (I), según se define en la reivindicación 1, para su uso como agentes para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

35 La presente solicitud describe, además, algunos derivados particulares como tal, estos derivados no son parte de la invención, según se define más adelante.

El presente texto también describe composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de dichos compuestos particulares.

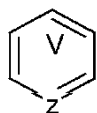
Descripción detallada de la invención

40 El presente texto describe un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde:



significa un anillo aromático en donde V es C o N y cuando V es N, V está en orto, meta o para de Z, es decir, forma respectivamente un grupo piridazina, pirimidina o pirazina,

5 R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo -CN, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un grupo fenoxi y un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dicho alquilo está opcionalmente monosustituido por un grupo hidroxilo,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

n es 1, 2 o 3,

10 n' es 1 o 2,

R' es un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo morfolinilo o morfolino, un grupo N-metilpiperazinilo, un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y un grupo -CN,

R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

15 Z es N o C,

Y es N o C,

X es N o C,

W es N o C,

T es N o C,

20 U es N o C,

y en donde como máximo cuatro de los grupos V, T, U, Z, Y, X y W son N,

y al menos uno de los grupos T, U, Y, X y W es N,

o cualquiera de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

25 El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es N, V es C, Y es N, X es C, T es C, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

30 El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es C, V es C, Y es N, X es C, T es C, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es N, V es C, Y es C, X es N, T es C, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

35 El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es N, V es C, Y es C, X es C, T es C, U es C y W es N, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es N, V es N y está en para de Z, Y es N, X es C, T es C, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

40 El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es C, V es N y está en para de Z, Y es C, X es N, T es C, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es C, V es N y está en meta de Z y está en para de la unión enlazada a NR'', Y es N, X es C, T es C, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

5 El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es C, V es N y está en meta de Z y está en para de la unión enlazada a NR'', Y es C, X es N, T es C, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es C, V es C, Y es C, X es N, T es C, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

10 El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es C, V es C, Y es N, X es N, T es C, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

15 El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es N, V es N y está en meta de Z y en orto de la unión enlazada a NR'', Y es N, X es C, T es C, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es N, V es N y está en para de Z, Y es C, X es C, T es C, U es C y W es N, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

20 El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es N, V es N y está en para de Z, Y es C, X es N, T es C, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es N, V es C, Y es N, X es N, T es C, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

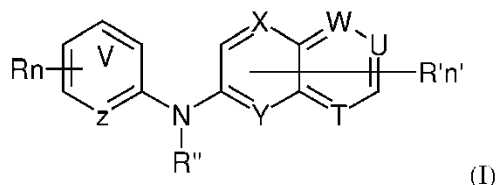
25 El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es N, V es N y está en meta de Z y está en orto de la unión enlazada a NR'', Y es N, X es N, T es C, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

30 El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es C, V es C, Y es C, X es C, T es N, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

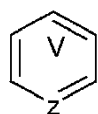
El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es N, V es C, Y es C, X es C, T es N, U es C y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

35 El presente texto describe un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en donde Z es N, V es C, Y es C, X es C, T es C, U es N y W es C, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

Según un primer aspecto, un objeto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



en donde:



40 significa un anillo aromático en donde V es C,

R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo -CN, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un grupo fenoxi y un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dicho alquilo está opcionalmente monosustituido por un grupo hidroxilo,

5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

n es 1, 2 o 3,

n' es 1 o 2,

10 R' es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo morfolinilo o morfolino, un grupo N-metilpiperazinilo, un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y un grupo -CN,

R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

Z es N, V es C, Y es N, X es C, T es C, U es C y W es C,

o cualquiera de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

15 Los compuestos de la invención pueden existir en forma de bases libres o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

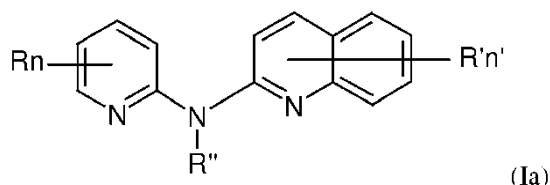
Las sales de adición de ácido adecuadas fisiológicamente aceptables de compuestos de fórmula (I) incluyen bromhidrato, tartrato, citrato, trifluoroacetato, ascorbato, clorhidrato, tartrato, triflato, maleato, mesilato, formiato, acetato y fumarato.

20 Los compuestos de fórmula (I) y o sales de estos pueden formar solvatos (p. ej., hidratos) y la invención incluye todos dichos solvatos.

En el contexto de la presente invención, el término:

- "halógeno" se entiende que significa cloro, flúor, bromo o yodo y, en particular, denota cloro, flúor o bromo,
- "alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)", según se usa en la presente memoria, respectivamente, se refiere a hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> normal, secundario o terciario saturado. Los ejemplos son, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo,
- "alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)", según se usa en la presente memoria, respectivamente, se refiere al resto O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en donde alquilo es según se definió anteriormente. Los ejemplos son, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi,
- "grupo fluoroalquilo" y "grupo fluoroalcoxi" se refiere, respectivamente, al grupo alquilo y el grupo alcoxi, según se definieron anteriormente, dichos grupos están sustituidos al menos por un átomo de flúor. Los ejemplos son grupos perfluoroalquilo, tales como trifluorometilo o perfluoropropilo, y
- "paciente" puede extenderse a humanos o mamíferos, tales como gatos o perros.

Según una realización particular, un objeto adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ia)



35 en donde:

R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -CN, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

R'' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,

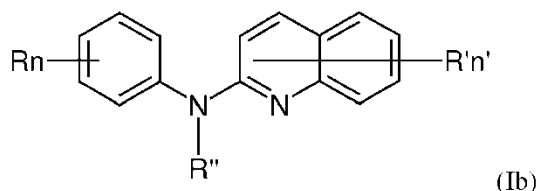
n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

R' es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
o una de su sal farmacéuticamente aceptable,  
para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Ib)



- 10 en donde:

R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo fenoxi y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

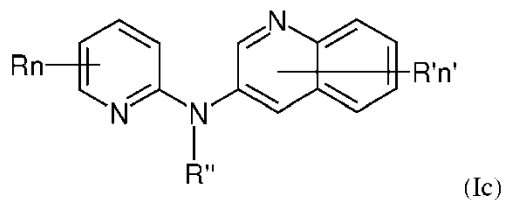
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

- 15 R'' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,  
n es según se definió anteriormente y, preferiblemente, es 1 o 2,  
n' es según se definió anteriormente y, preferiblemente, es 1,

R' es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

- 20 o una de su sal farmacéuticamente aceptable,  
para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Ic)



en donde:

- 25 R independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo -NO<sub>2</sub> y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

R'' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,

n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

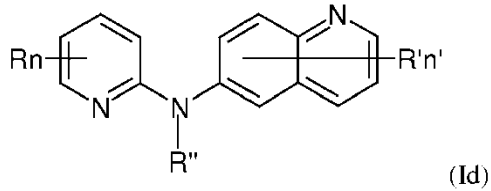
n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

- 30 R' es un átomo de hidrógeno,  
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Id)



5 en donde:

R independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

R'' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,

n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

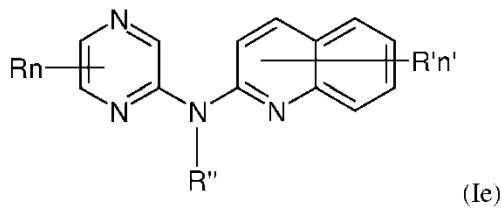
10 n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

R' es un átomo de hidrógeno,

o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Ie)



15

en donde:

R representa un átomo de hidrógeno,

R'' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,

n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

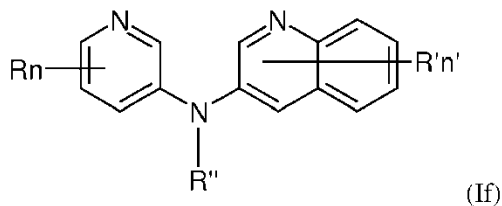
20 n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

R' es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

25 El presente texto describe un compuesto de fórmula (If)



en donde:

R representa un átomo de hidrógeno,

R" es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,

n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

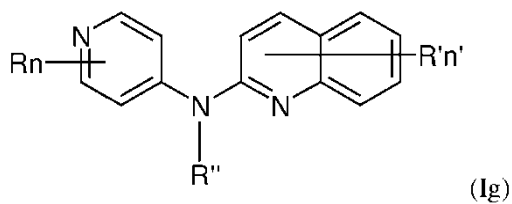
5 n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

R' es un átomo de hidrógeno,

o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Ig)



en donde:

R representa un átomo de hidrógeno,

R" es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,

n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

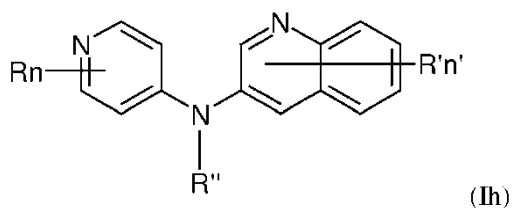
15 n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

R' es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Ih)



en donde:

R representa un átomo de hidrógeno,

R" es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,

n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

25 n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

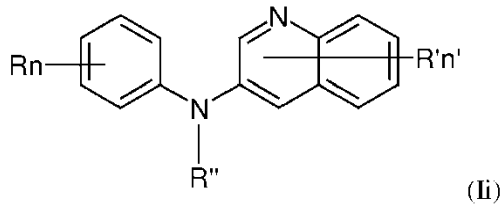
R' es un átomo de hidrógeno,

o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.



El presente texto describe un compuesto de fórmula (Ii)



en donde:

5 R independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

R'' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,

n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

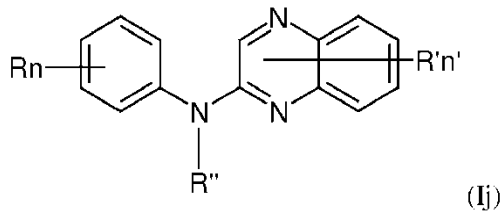
n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

R' es un átomo de hidrógeno,

10 o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Ij)



en donde:

15 R independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

R'' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,

n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

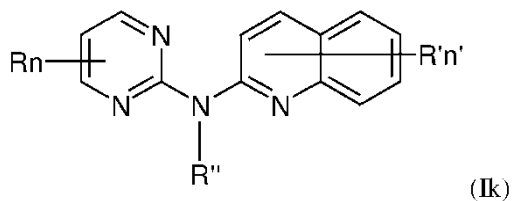
n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

20 R' es un átomo de hidrógeno,

o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Ik)



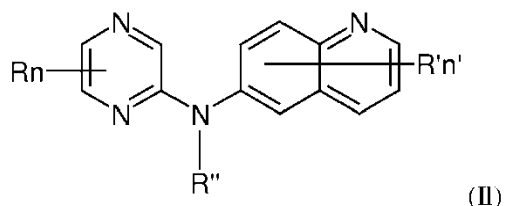
25 en donde:

R representa un átomo de hidrógeno,

R" es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,  
 n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,  
 n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,  
 R' es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

5 o una de su sal farmacéuticamente aceptable,  
 para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (II)

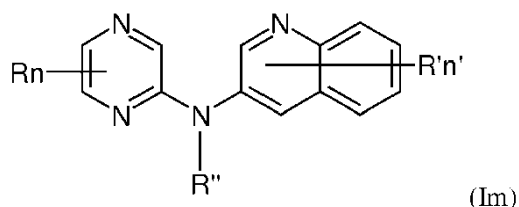


en donde:

10 R representa un átomo de hidrógeno,  
 R" es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,  
 n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,  
 n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,  
 R' es un átomo de hidrógeno,

15 o una de su sal farmacéuticamente aceptable,  
 para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Im)

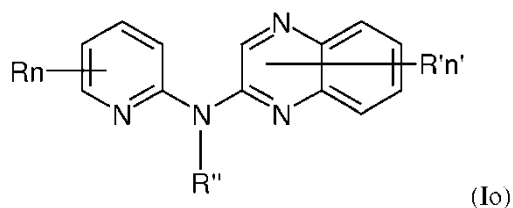


en donde:

20 R representa un átomo de hidrógeno,  
 R" es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,  
 n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,  
 n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,  
 R' es un átomo de hidrógeno,

25 o una de su sal farmacéuticamente aceptable,  
 para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Io)



en donde:

5 R independientemente representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -CN y un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dicho alquilo está opcionalmente monosustituido por un grupo hidroxilo,

R'' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,

n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

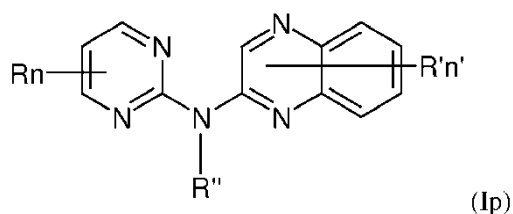
n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

R' es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

10 o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Ip)



en donde:

15 R representa un átomo de hidrógeno,

R'' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,

n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

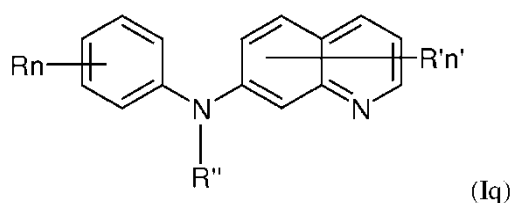
n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

R' es un átomo de hidrógeno,

20 o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Iq)



en donde:

25 R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

R'' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,

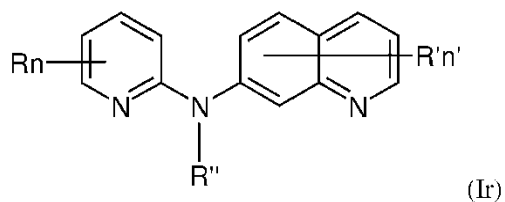
n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

R' es un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo N-metilpiperazinilo, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un grupo morfolino,

- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
o una de su sal farmacéuticamente aceptable,  
para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Ir)



- 10 en donde:

R independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

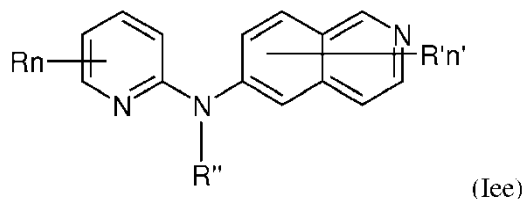
R'' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,

n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

n' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

- 15 R' es un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo morfolino y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
o una de su sal farmacéuticamente aceptable,  
para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Iee)



- 20 en donde:

R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

R'' es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es un átomo de hidrógeno,

n es según se definió anteriormente y, ventajosamente, es 1,

- 25 n' es según se definió anteriormente y es, ventajosamente, 2,

R' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

- 30 Entre las familias de compuestos de las fórmulas (Ia) a (Iee) definidas anteriormente, algunas se prefieren más particularmente para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer. Estos

compuestos particularmente preferidos pertenecen a la fórmula (la), según se definió anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmulas (la) y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

- 5 Según una realización particular, la presente invención se centra más particularmente en un compuesto de fórmula (la)

en donde:

R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -CN, un grupo -COOR<sub>1</sub> y un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

- 10 R" es según se definió anteriormente y, más preferiblemente, es un átomo de hidrógeno,

R<sub>1</sub> es según se definió anteriormente,

n es según se definió anteriormente,

n' es según se definió anteriormente,

R' es un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un grupo -NO<sub>2</sub>,

- 15 o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (le)

en donde:

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

- 20 R" es según se definió anteriormente y, más preferiblemente, es un átomo de hidrógeno,

n es según se definió anteriormente,

n' es según se definió anteriormente,

R' es un átomo de halógeno,

o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

- 25 para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (lq)

en donde:

R', R", n y n' son según se definieron en la fórmula (l), y

R es un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

- 30 o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (lee)

en donde:

R es independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

- 35 R', R", n y n' son según se definieron en la fórmula (l),

o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), según se definió anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

El presente texto describe que el compuesto para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer se elige de:

- 5 • (1) (8-cloro-quinolin-2-il)-piridin-2-il-amina
- (2) ácido 2-(quinolin-2-ilamino)-isonicotínico
- (3) (4-metil-piridin-2-il)-quinolin-2-il-amina
- (4) piridin-2-il-quinolin-2-il-amina
- (5) ácido 2-(8-cloro-quinolin-2-ilamino)-isonicotínico
- 10 • (6) (8-cloro-quinolin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- (7) 6-(quinolin-2-ilamino)-nicotinonitrilo
- (8) quinolin-2-il-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina
- (9) piridin-2-il-quinolin-3-il-amina
- (10) (3-metoxi-piridin-2-il)-quinolin-3-il-amina
- 15 • (11) quinolin-3-il-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina
- (12) (5-nitro-piridin-2-il)-quinolin-3-il-amina
- (13) (5-metil-piridin-2-il)-quinolin-3-il-amina
- (14) ácido 2-(quinolin-3-ilamino)-isonicotínico
- (15) quinolin-6-il-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina
- 20 • (16) (6-metil-piridin-2-il)-quinolin-6-il-amina
- (17) N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (18) 8-cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (19) 4-metil-N-(piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (20) 4-metil-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 25 • (21) 3-metil-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (22) 3-metil-N-(piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (23) 6-((4-metilquinolin-2-il)amino)nicotinonitrilo
- (24) 6-((3-metilquinolin-2-il)amino)nicotinonitrilo
- (25) 6-cloro-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 30 • (26) 6-cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (27) 4-metil-N-(5-nitropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (28) N-(3-nitropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (29) 8-cloro-N-(3-nitropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (30) 2-((4-metilquinolin-2-il)amino)nicotinonitrilo

- (31) N-(3-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (32) N-(5-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (33) 2-(quinolin-2-ilamino)isonicotinonitrilo
- (34) N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- 5 • (35) 8-cloro-N-(3-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (36) 8-cloro-N-(5-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (37) 8-cloro-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (38) N-(3-metoxipiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (39) N-(5-nitropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 10 • (40) 6-((8-cloroquinolin-2-il)amino)nicotinonitrilo
- (41) N-(5-fluoropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (42) N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (43) 8-cloro-N-(5-fluoropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (44) ácido 2-((8-cloroquinolin-2-il)amino)nicotínico
- 15 • (45) 4-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (46) 3-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (47) cloruro de 5-ciano-2-(quinolin-2-ilamino)piridin-1-io
- (48) cloruro de 2-((8-cloroquinolin-2-il)amino)-4-metilpiridin-1-io
- (49) 8-cloro-N-(4-etilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 20 • (50) 8-cloro-N-(6-etilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (51) 8-cloro-N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (52) 6-((8-cloroquinolin-2-il)amino)-2-metilnicotinonitrilo
- (53) 8-cloro-N-(4-cloropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (54) 8-metil-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 25 • (55) N-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-8-cloroquinolin-2-amina
- (56) 8-cloro-N-(3-etil-6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (57) 8-fluoro-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (58) 8-bromo-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (59) 6-(quinolin-2-ilamino)nicotinato de metilo
- 30 • (60) 6-[(8-cloroquinolin-2-il)amino]piridina-3-carboxilato de metilo
- (61) 6-[(3-metilquinolin-2-il)amino]piridina-3-carboxilato de metilo
- (62) 2-[(8-cloroquinolin-2-il)amino]piridina-3-carboxilato de metilo

- (63) 8-metoxi-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (64) N-(4-metilpiridin-2-il)-5-nitroquinolin-2-amina
- (65) 2-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolina-2,8-diamina
- (66) N-(4-metilpiridin-2-il)-5-aminoquinolin-2-amina
- 5 • (67) 6-[(4-metilquinolin-2-il)amino]piridina-3-carboxilato de metilo
- (68) 8-cloro-N-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]quinolin-2-amina
- (69) 2-[(8-cloroquinolin-2-il)amino]piridin-3-ol
- (70) 8-cloro-N-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]quinolin-2-amina
- (71) 6-cloro-N-(5-fluoropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 10 • (72) N-(6-etilpiridin-2-il)-3-metilquinolin-2-amina
- (73) N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-metilquinolin-2-amina
- (74) 3-metil-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]quinolin-2-amina
- (75) 4-N-(8-cloroquinolin-2-il)-1-N,1-N-dimetilbenceno-1,4-diamina
- (76) N-(4-metoxifenil)quinolin-2-amina
- 15 • (77) 8-cloro-N-(4-metoxifenil)quinolin-2-amina
- (78) 4-metil-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- (79) N-(4-metoxifenil)-3-metilquinolin-2-amina
- (80) 3-metil-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- (81) 1-N,1-N-dimetil-4-N-(3-metilquinolin-2-il)benceno-1,4-diamina
- 20 • (82) N-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- (83) N-[3-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- (84) N-[2-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- (85) N-(4-nitrofenil)quinolin-2-amina
- (86) N-(3-fluorofenil)quinolin-2-amina
- 25 • (87) 8-cloro-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- (88) 8-cloro-N-(3-fluorofenil)quinolin-2-amina
- (89) cloruro de 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]quinolin-1-io
- (90) 8-cloro-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- (91) 3-metil-N-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- 30 • (92) 3-metil-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- (93) 3-metil-N-[2-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- (94) 8-cloro-N-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina



- (95) cloruro de 3-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]quinolin-1-io
- (96) 6-cloro-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-2-amina
- (97) cloruro de 4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]quinolin-1-io
- (98) 8-bromo-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- 5 • (99) 8-fluoro-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- (100) 8-metil-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- (101) N-(4-butoxifenil)-8-cloroquinolin-2-amina
- (102) N-(4-fenoxifenil)quinolin-2-amina
- (103) 8-metoxi-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- 10 • (104) 8-cloro-N-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-2-amina
- (105) N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-3-amina
- (106) N-(3-nitropiridin-2-il)quinolin-3-amina
- (107) N-(5-metilpiridin-2-il)quinolin-6-amina
- (108) N-(3-metoxipiridin-2-il)quinolin-6-amina
- 15 • (109) 6-cloro-N-(pirazin-2-il)quinolin-2-amina
- (110) 8-bromo-N-(pirazin-2-il)quinolin-2-amina
- (111) 8-metil-N-(pirazin-2-il)quinolin-2-amina
- (112) 8-cloro-N-(pirazin-2-il)quinolin-2-amina
- (113) N-(pirazin-2-il)quinolin-2-amina
- 20 • (114) 4-metil-N-(pirazin-2-il)quinolin-2-amina
- (115) 3-metil-N-(pirazin-2-il)quinolin-2-amina
- (116) 8-fluoro-N-(pirazin-2-il)quinolin-2-amina
- (117) 8-metoxi-N-(pirazin-2-il)quinolin-2-amina
- (118) N-(pirazin-3-il)quinolin-3-amina
- 25 • (119) 8-cloro-N-(pirazin-4-il)quinolin-2-amina
- (120) N-(pirazin-4-il)quinolin-2-amina
- (121) N-(pirazin-4-il)quinolin-3-amina
- (122) N-[4-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-3-amina
- (123) N-(4-metoxifenil)quinolin-3-amina
- 30 • (124) N-[4-(trifluorometoxi)fenil]quinoxalin-2-amina
- (125) N-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]quinoxalin-2-amina
- (126) N-[3-(trifluorometoxi)fenil]quinoxalin-2-amina

- (127) N-[2-(trifluorometoxi)fenil]quinoxalin-2-amina
- (128) N-(pirimidin-2-il)quinolin-2-amina
- (129) 8-cloro-N-(pirimidin-2-il)quinolin-2-amina
- (130) 4-metil-N-(pirimidin-2-il)quinolin-2-amina
- 5 • (131) N-(pirazin-2-il)quinolin-6-amina
- (132) N-(pirazin-2-il)quinolin-3-amina
- (133) 6-metil-N-(naftalen-2-il)piridin-2-amina
- (134) N-(naftalen-2-il)piridin-2-amina
- (135) N-(pirazin-2-il)quinoxalin-2-amina
- 10 • (136) N-(4-metilpiridin-2-il)quinoxalin-2-amina
- (137) 6-(quinoxalin-2-ilamino)piridina-3-carbonitrilo
- (138) N-(6-metilpiridin-2-il)quinoxalin-2-amina
- (139) N-(4-metilpiridin-2-il)-3-(trifluorometil)quinoxalin-2-amina
- (140) N-(3,5-dicloro-4-metilpiridin-2-il)quinoxalin-2-amina
- 15 • (141) N-(4-metil-3-nitropiridin-2-il)quinoxalin-2-amina
- (142) N-(pirimidin-2-il)quinoxalin-2-amina
- (143) 4-N,4-N-dimetil-7-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]quinolina-4,7-diamina
- (144) 4-(morfolin-4-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil] quinolin-7-amina
- (145) 4-metoxi-N-(piridin-2-il)quinolin-7-amina
- 20 • (146) 4-metoxi-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-7-amina
- (147) 4-N,4-N-dimetil-7-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolina-4,7-diamina
- (148) 5,8-dimetil-N-(5-metilpiridin-2-il)isoquinolin-6-amina
- (149) 5,8-dimetil-N-(5-trifluorometilpiridin-2-il)isoquinolin-6-amina
- (150) N-(4-metilpiridin-2-il)-8-nitroquinolin-2-amina
- 25 • (151) 6-cloro-N-(6-etilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (152) 6-cloro-N-(5-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (153) 6-cloro-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]quinolin-2-amina
- (154) N2-(8-cloroquinolin-2-il)-4-metilpiridina-2,3-diamina
- (155) N-(4-butoxifenil)-3-metilquinolin-2-amina
- 30 • (156) 4-N-(6-cloroquinolin-2-il)-1-N,1-N-dimetilbenceno-1,4-diamina
- (157) 8-cloro-N-(3-cloro-4-metoxifenil)quinolin-2-amina
- (158) N1-(8-cloroquinolin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina

- (159) N-(3-aminopiridin-2-il)quinolin-3-amina
- (160) 6-cloro-N-(4-metilpiridin-2-il)quinoxalin-2-amina
- (161) N-(4-etilpiridin-2-il)quinoxalin-2-amina
- (162) N-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)quinoxalin-2-amina
- 5 • (163) N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)quinoxalin-2-amina
- (164) [2-(quinoxalin-2-ilamino)piridin-4-il]metanol
- (165) N-(4-metil-5-nitropiridin-2-il)quinoxalin-2-amina
- (166) N-(4-metoxifenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-7-amina
- (167) 4-metoxi-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-7-amina
- 10 • (168) N-(4-metilpiridin-2-il)-4-(morfolin-4-il)quinolin-7-amina
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Entre dichos compuestos, los compuestos (6), (18), (30), (35), (36), (37), (45), (48), (51), (52), (53), (55), (56), (58), (61), (63), (64), (109), (110), (112), (143), (144) y (148) son de interés particular.

- 15 El presente texto, por lo tanto, describe los compuestos (6), (18), (30), (35), (36), (37), (45), (48), (51), (52), (53), (55), (56), (58), (61), (63), (64), (109), (110), (112), (143), (144) y (148) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

Algunos de dichos compuestos precedentes son nuevos y se describen en el presente texto: (6), (18), (30), (35), (36), (37), (48), (51), (52), (53), (55), (56), (58), (61), (63), (64), (109), (110), (112), (143) y (144).

La presente invención se refiere a un compuesto elegido entre:

- 20 • (1) (8-cloro-quinolin-2-il)-piridin-2-il-amina
- (2) ácido 2-(quinolin-2-ilamino)-isonicotínico
- (3) (4-metil-piridin-2-il)-quinolin-2-il-amina
- (4) piridin-2-il-quinolin-2-il-amina
- (5) ácido 2-(8-cloro-quinolin-2-ilamino)-isonicotínico
- 25 • (6) (8-cloro-quinolin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina
- (7) 6-(quinolin-2-ilamino)-nicotinonitrilo
- (17) N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (18) 8-cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (19) 4-metil-N-(piridin-2-il)quinolin-2-amina
- 30 • (20) 4-metil-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (21) 3-metil-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (22) 3-metil-N-(piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (23) 6-((4-metilquinolin-2-il)amino)nicotinonitrilo
- (24) 6-((3-metilquinolin-2-il)amino)nicotinonitrilo
- 35 • (25) 6-cloro-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina

- (26) 6-cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (27) 4-metil-N-(5-nitropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (28) N-(3-nitropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (29) 8-cloro-N-(3-nitropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 5 • (30) 2-((4-metilquinolin-2-il)amino)nicotinonitrilo
- (31) N-(3-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (32) N-(5-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (33) 2-(quinolin-2-ilamino)isonicotinonitrilo
- (34) N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- 10 • (35) 8-cloro-N-(3-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (36) 8-cloro-N-(5-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (37) 8-cloro-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (38) N-(3-metoxipiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (39) N-(5-nitropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 15 • (40) 6-((8-cloroquinolin-2-il)amino)nicotinonitrilo
- (41) N-(5-fluoropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (42) N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (43) 8-cloro-N-(5-fluoropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (44) ácido 2-((8-cloroquinolin-2-il)amino)nicotínico
- 20 • (45) 4-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (46) 3-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (47) cloruro de 5-ciano-2-(quinolin-2-ilamino)piridin-1-io
- (48) cloruro de 2-((8-cloroquinolin-2-il)amino)-4-metilpiridin-1-io
- (49) 8-cloro-N-(4-etilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 25 • (50) 8-cloro-N-(6-etilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (51) 8-cloro-N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (52) 6-((8-cloroquinolin-2-il)amino)-2-metilnicotinonitrilo
- (53) 8-cloro-N-(4-cloropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (54) 8-metil-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 30 • (55) N-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-8-cloroquinolin-2-amina
- (56) 8-cloro-N-(3-etil-6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (57) 8-fluoro-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina

- (58) 8-bromo-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (59) 6-(quinolin-2-ilamino)nicotinato de metilo
- (60) 6-[(8-cloroquinolin-2-il)amino]piridina-3-carboxilato de metilo
- (61) 6-[(3-metilquinolin-2-il)amino]piridina-3-carboxilato de metilo
- 5 • (62) 2-[(8-cloroquinolin-2-il)amino]piridina-3-carboxilato de metilo
- (63) 8-metoxi-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (64) N-(4-metilpiridin-2-il)-5-nitroquinolin-2-amina
- (65) 2-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolina-2,8-diamina
- (66) N-(4-metilpiridin-2-il)-5-aminoquinolin-2-amina
- 10 • (67) 6-[(4-metilquinolin-2-il)amino]piridina-3-carboxilato de metilo
- (68) 8-cloro-N-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]quinolin-2-amina
- (69) 2-[(8-cloroquinolin-2-il)amino]piridin-3-ol
- (70) 8-cloro-N-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]quinolin-2-amina
- (71) 6-cloro-N-(5-fluoropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 15 • (72) N-(6-etilpiridin-2-il)-3-metilquinolin-2-amina
- (73) N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-metilquinolin-2-amina
- (74) 3-metil-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]quinolin-2-amina
- (150) N-(4-metilpiridin-2-il)-8-nitroquinolin-2-amina
- (151) 6-cloro-N-(6-etilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 20 • (152) 6-cloro-N-(5-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (153) 6-cloro-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]quinolin-2-amina
- (154) N2-(8-cloroquinolin-2-il)-4-metilpiridina-2,3-diamina
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

- 25 Los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (Iee) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, pueden existir en forma de enantiómeros o de diaestereoisómeros. Estos enantiómeros, diaestereoisómeros y sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

- 30 Entre los compuestos de fórmula (I), algunos de ellos son nuevos y se describen en el presente texto, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como bromhidrato, tartrato, citrato, trifluoroacetato, ascorbato, clorhidrato, triflato, maleato, mesilato, formiato, acetato y fumarato.

El presente texto describe compuestos de fórmula (Ig)

en donde:

- 35 R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -CN, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

n es 1 o 2,

n' es 1 o 2,

R' es un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un grupo -CN,

5 R" es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

con la condición de que R y R' no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno,

y cuando n y n' son 1 y R es un átomo de hidrógeno, entonces R' no sea un grupo -COOH,

ni cualquiera de su sal farmacéuticamente aceptable.

10 El presente texto describe compuestos de fórmula (If)

en donde:

R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -CN, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

15 n es 1 o 2,

n' es 1 o 2,

R' es un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un grupo -CN,

R" es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

ni cualquiera de su sal farmacéuticamente aceptable.

El presente texto describe compuestos de fórmula (Ih)

en donde:

25 R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -CN, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

n es 1 o 2,

n' es 1 o 2,

30 R' es un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un grupo -CN,

R" es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

ni cualquiera de su sal farmacéuticamente aceptable.

El presente texto describe compuestos de fórmula (Il)

35 en donde:

R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -CN, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

n es 1 o 2,

n' es 1 o 2,

R' es un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un grupo -CN,

R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), con la condición de que R y R' no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno, ni cualquiera de su sal farmacéuticamente aceptable.

El presente texto describe compuestos de fórmula (Im)

en donde:

- 10 R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -CN, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

n es 1 o 2,

n' es 1 o 2,

- 15 R' es un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un grupo -CN,

R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

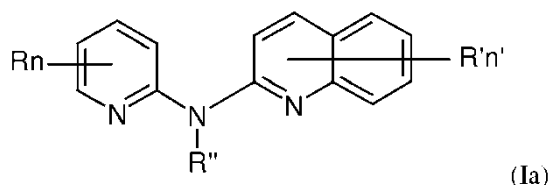
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

con la condición de que cuando n y n' son 1 y R es un átomo de hidrógeno, R' no sea un átomo de cloro,

- 20 ni cualquiera de su sal farmacéuticamente aceptable.

Con el fin de simplificar, los siguientes compuestos y sus correspondientes definiciones se denominan "nuevos compuestos".

El presente texto describe compuestos de fórmula (Ia), como tal,



- 25 en donde:

R'' y n son según se definieron en la fórmula (Ia),

n' es 1,

- 30 R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -CN, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

R' es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -COOR<sub>1</sub> y un grupo -CN,

R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>):

con la condición de que

- 35 cuando R y R' no son simultáneamente un átomo de hidrógeno,

cuando n es 1, R no sea un grupo metilo en posición orto ni para con respecto a Z, Z es N,

cuando R' es un átomo de hidrógeno, R no sea un átomo de bromo ni un átomo de cloro,

cuando R es un átomo de hidrógeno, R' no sea un grupo metilo ni etilo, un grupo -COOH, un grupo COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ni un átomo de bromo, dicho átomo de bromo está en la posición orto de la unión enlazada a NR'',

ni una de su sal farmacéuticamente aceptable.

5 El presente texto describe compuestos de fórmula (Ia), como tal, en donde,

R independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

R'' es según se definió en la fórmula (Ia),

R' es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o un grupo -NO<sub>2</sub>,

n' es 1,

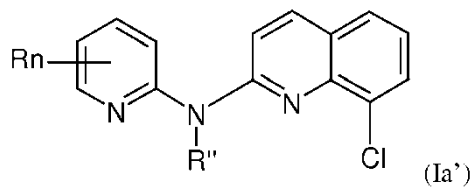
10 n es 1,

con la condición de que

cuando n es 1, R no sea un grupo metilo en posición orto ni para con respecto a Z, Z es N,

ni una de su sal farmacéuticamente aceptable.

El presente texto describe compuestos de fórmula (Ia'), como tal,



en donde,

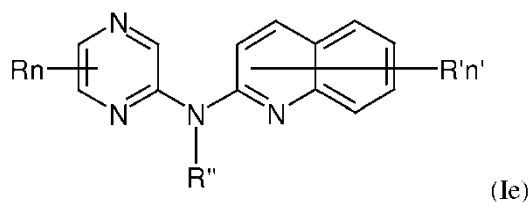
R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo,

R'' es según se definió en la fórmula (Ia),

20 n es 1 o 2,

ni una de su sal farmacéuticamente aceptable.

El presente texto describe compuestos de fórmula (Ie)



en donde:

25 R, R', R'' n y n' son según se definieron en la fórmula (I),

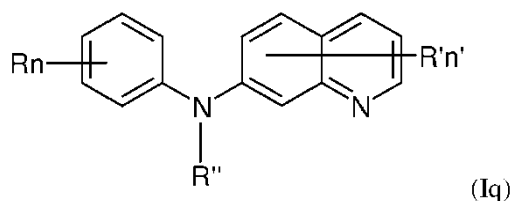
con la condición de que

cuando R es un átomo de hidrógeno, R' no sea un átomo de bromo,

ni una de su sal farmacéuticamente aceptable.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Iq) según se definió anteriormente, como tal





en donde:

R, R', R'' y n' son según se definieron en la fórmula (I),

n es 1 o 2,

5 con la condición de que

R' y R no son simultáneamente un átomo de hidrógeno,

cuando R' es un átomo de hidrógeno, R no sea un grupo  $-NO_2$  ni un grupo  $-NH_2$ ,

cuando n es 2 y R' es un átomo de hidrógeno, R no sea un grupo  $COOC_2H_5$  ni átomo de cloro,  
ni una de su sal farmacéuticamente aceptable.

10 El presente texto describe compuestos de fórmula (Iq), como tal, en donde,

R', R'', n y n' son según se definieron en la fórmula (I), y

R es un grupo fluoroalcoxi( $C_1-C_3$ ),

ni una de su sal farmacéuticamente aceptable.

El presente texto describe compuestos de fórmula (Iq), como tal, en donde,

15 R, R'', n y n' son según se definieron en la fórmula (I), y

R' es un grupo  $-NR_1R_2$ ,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_3$ ),

ni una de su sal farmacéuticamente aceptable.

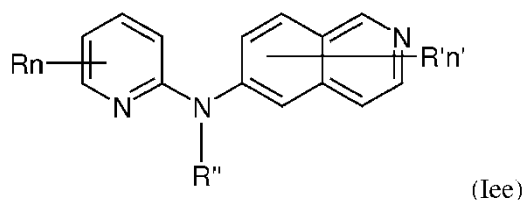
El presente texto describe compuestos de fórmula (Iq), como tal, en donde,

20 R, R'', n y n' son según se definieron en la fórmula (I), y

R' es un grupo morfolinilo, un grupo morfolino o un grupo N-metilpiperazinilo,

ni una de su sal farmacéuticamente aceptable.

El presente texto describe un compuesto de fórmula (Iee) según se definió anteriormente, como tal

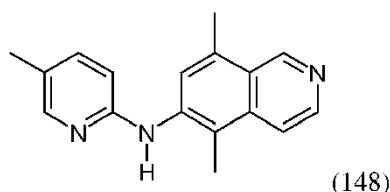


25 en donde:

R, R', R'', n y n' son según se definieron en la fórmula (I),

o una de su sal farmacéuticamente aceptable,

con la exclusión de los siguientes compuestos



y con la exclusión de compuestos en donde R es un grupo  $-NO_2$  no un grupo  $-NH_2$ , donde R' es un hidrógeno o un grupo metilo.

El presente texto describe compuestos de fórmula (lee), como tal, en donde

5 R', R'', n y n' son según se definieron en la fórmula (I), y

R es un grupo fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ),

ni una de su sal farmacéuticamente aceptable.

10 Entre dichos compuestos como tal, los compuestos (1), (2), (5)-(8), (10)-(16), (18), (21)-(44), (46)-(75), (77)-(84), (86)-(119), (121), (124)-(130), (132), (135)-(141), (143)-(147), (149)-(168) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de interés particular.

El presente texto describe los compuestos (1), (2), (5)-(8), (10)-(16), (18), (21)-(44), (46)-(75), (77)-(84), (86)-(119), (121), (124)-(130), (132), (135)-(141), (143)-(147), (149)-(168) y sus sales farmacéuticamente aceptables como tal.

Más preferiblemente, los compuestos (143), (144), (149), (166), (167) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de interés particular.

15 El presente texto describe los compuestos (143), (144), (149), (166), (167) y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como bromhidrato, tartrato, citrato, trifluoroacetato, ascorbato, clorhidrato, tartrato, triflato, maleato, mesilato, formiato, acetato y fumarato.

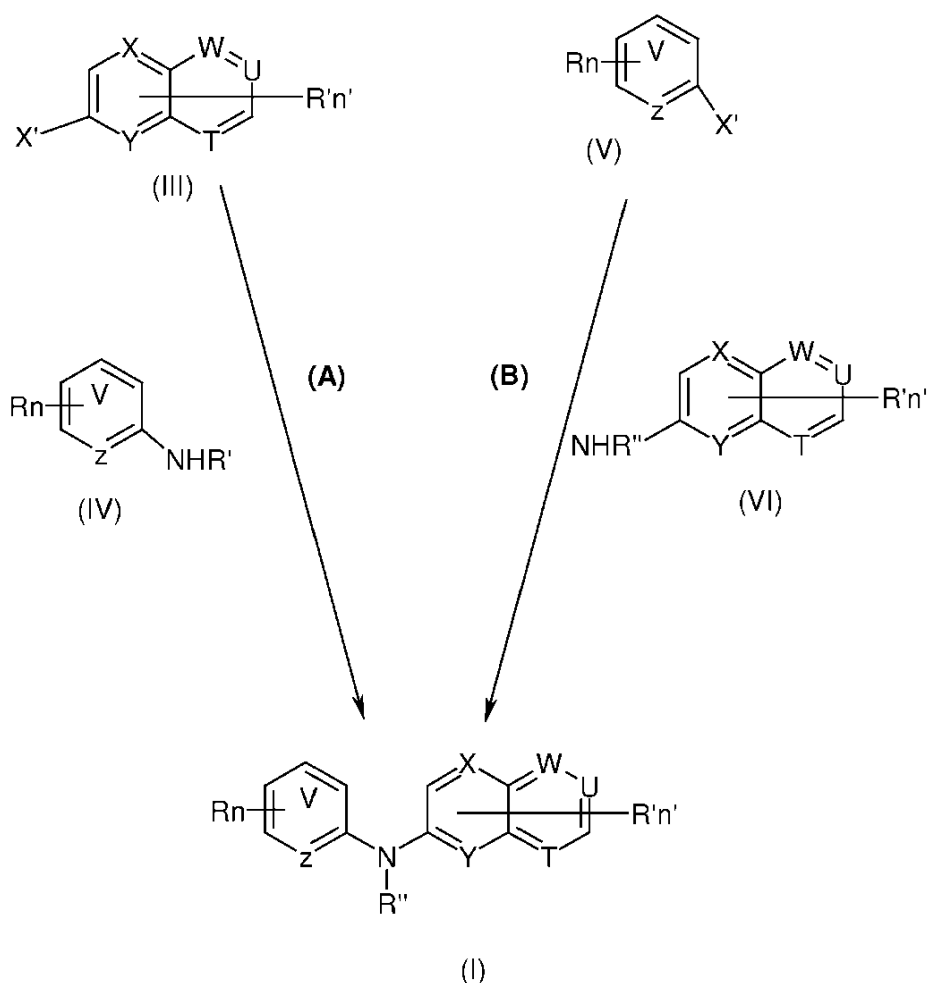
20 El presente texto describe los compuestos (143), (144) y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como bromhidrato, tartrato, citrato, trifluoroacetato, ascorbato, clorhidrato, tartrato, triflato, maleato, mesilato, formiato, acetato y fumarato.

El presente texto describe que los nuevos compuestos, es decir, compuestos de las fórmulas (Ia), (Ie), (Iq) y (Iee) y los compuestos específicos, según se indicaron anteriormente, no son solo útiles como agente para inhibir, prevenir o tratar el cáncer, sino que también pueden ser útiles para inhibir, prevenir o tratar el envejecimiento prematuro o progeria y para inhibir, prevenir o tratar el sida.

25 El presente texto describe que dichos compuestos pueden ser útiles para inhibir, prevenir y/o tratar enfermedades con envejecimiento prematuro y que probablemente están relacionadas con un empalme aberrante del gen de lámina nuclear A. Entre todas, dicha enfermedad puede incluir el síndrome de progeria de Hutchinson Guilford (HGPS, por sus siglas en inglés), progeria, envejecimiento prematuro asociado con infección por VIH, distrofia muscular, trastorno de Charcot-Marie-Tooth, síndrome de Werner, pero también aterosclerosis, diabetes tipo II  
30 resistente a la insulina, cataratas, osteoporosis y envejecimiento de la piel tal como dermatopatía restrictiva.

Los compuestos para uso de la presente invención se pueden preparar mediante métodos convencionales de síntesis orgánica puestos en práctica por los expertos en la técnica. Las secuencias de reacción generales señaladas más adelante representan un método general útil para preparar los compuestos de la presente invención y no se pretende que sean limitantes del alcance ni la utilidad.

35 Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar según el esquema 1 a continuación.

**Esquema 1**

Según figura en dicho esquema, existen dos vías disponibles para recuperar un compuesto de fórmula (I) según la presente invención.

5 La síntesis se basa en una reacción de acoplamiento que se inicia alternativamente a partir de un halógeno-biciclo de fórmula (III), en donde X, Y, W, T, U, n', R' y R'' son según se definieron anteriormente y X' es un átomo de cloro o un átomo de bromo o a partir de un cloro-monociclo de fórmula (V), en donde Z, V, n y R son según se definieron anteriormente y X' es un átomo de cloro o un átomo de bromo.

10 Según la vía (A), el compuesto de fórmula (III) se coloca en un disolvente prático tal como *tert*-butanol. A continuación, se agrega el compuesto de fórmula (IV) en una relación molar que varía de 1 a 1,5 con respecto al compuesto de fórmula (III) en presencia de una base inorgánica, tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en una relación molar que varía de 1 a 2, en presencia de una difosfina, tal como Xantphos (4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno) o X-Phos (2-Diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenil) en una cantidad que varía de 2 %mol a 10 %mol con respecto a la cantidad total de compuesto de fórmula (III), y en presencia de un catalizador, tal como Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> en una cantidad que varía de 2 %mol a 10 %mol con respecto a la cantidad total de compuesto de fórmula (III).  
 15 Después, la mezcla de reacción se puede calentar a una temperatura que varía de 80 a 120 °C, por ejemplo, a 90 °C y agitar durante un tiempo que varía de 15 a 25 horas, por ejemplo, durante 20 horas en gas inerte y, por ejemplo, argón. La mezcla de reacción se puede concentrar a presión reducida.

20 Según la vía (B), el compuesto de fórmula (V) se coloca en un disolvente prático tal como *tert*-butanol. A continuación, se agrega el compuesto de fórmula (VI) en una relación molar que varía de 1 a 1,5 con respecto al compuesto de fórmula (V) en presencia de una base inorgánica, tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en una relación molar

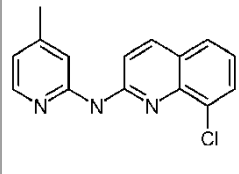
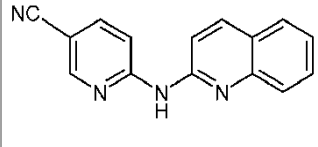
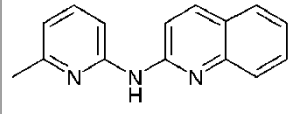
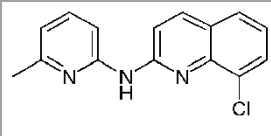
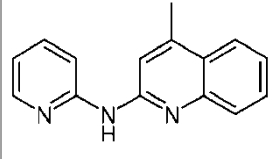
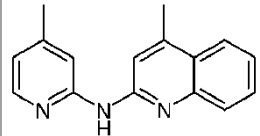
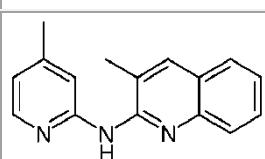
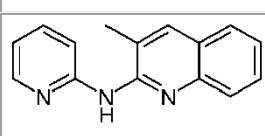
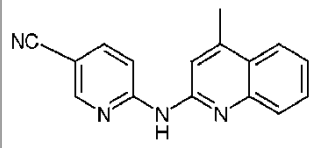
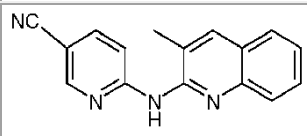
- que varía de 1 a 2, en presencia de una difosfina, tal como Xantphos (4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) o X-Phos (2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenil) en una cantidad que varía de 2 %mol a 10 %mol con respecto a la cantidad total de compuesto de fórmula (V), y en presencia de un catalizador, tal como Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> en una cantidad que varía de 2 %mol a 10 %mol con respecto a la cantidad total de compuesto de fórmula (V).
- 5 Después, la mezcla de reacción se puede calentar a una temperatura que varía de 80 a 120 °C, por ejemplo, a 90 °C y agitar durante un tiempo que varía de 15 a 25 horas, por ejemplo, durante 20 horas en gas inerte y, por ejemplo, argón. La mezcla de reacción se puede concentrar a presión reducida.

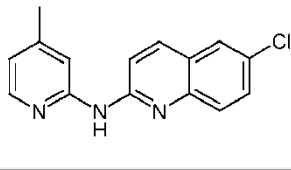
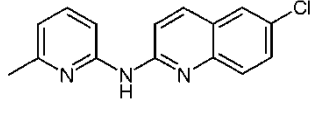
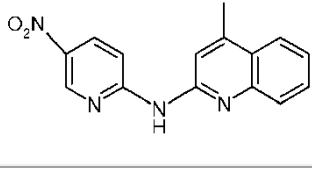
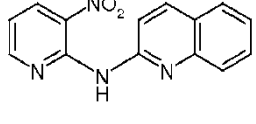
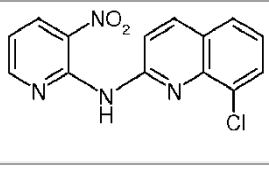
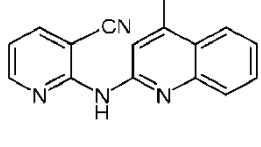
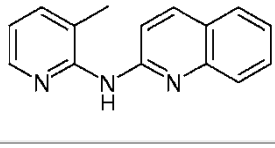
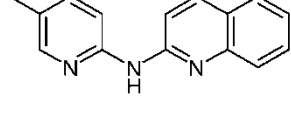
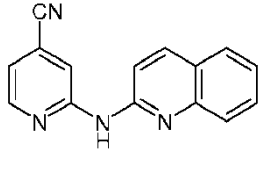
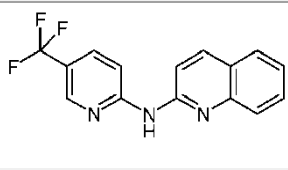
Los compuestos de partida de fórmula (III), (IV), (V) y (VI) están comercialmente disponibles o se pueden preparar según métodos conocidos para el experto en la técnica.

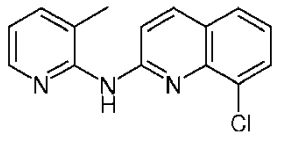
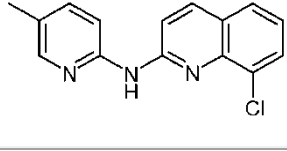
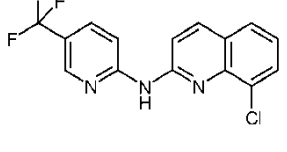
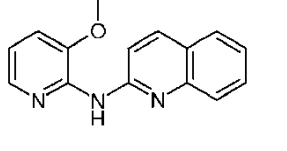
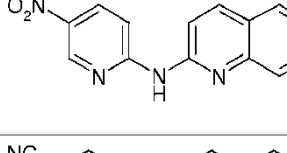
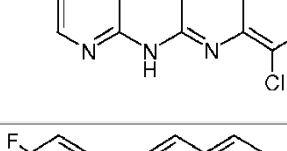
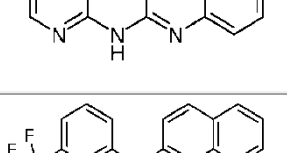
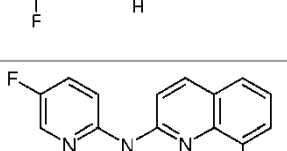
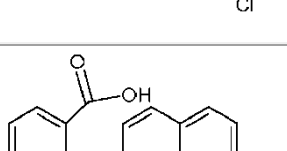
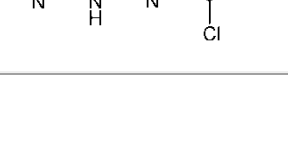
- 10 Las estructuras químicas y los datos espectroscópicos de algunos compuestos de fórmula (I) de la invención se ilustran respectivamente en las siguientes Tabla I y Tabla II.

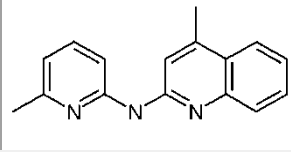
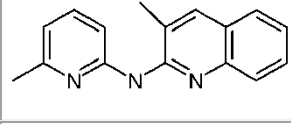
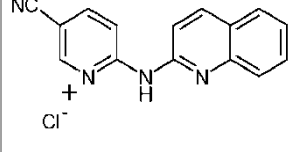
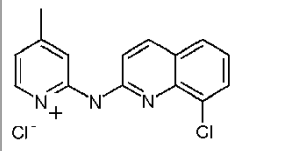
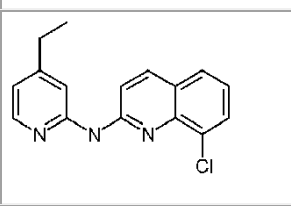
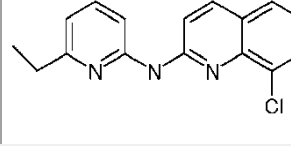
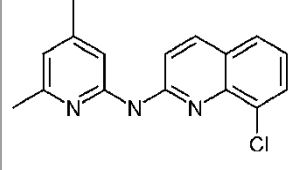
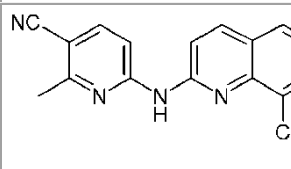
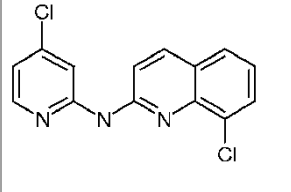
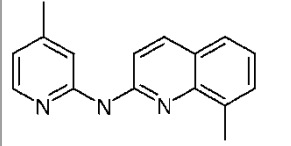
Tabla I

(I)	
<p style="text-align: center;">(I)</p>	
Fórmula (Ia) (invención)	
1	
2	
3	
4	
5	

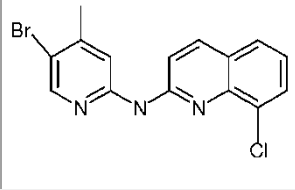
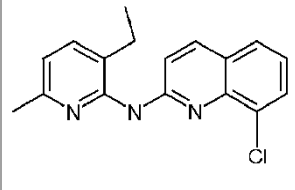
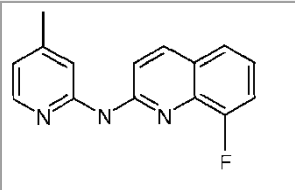
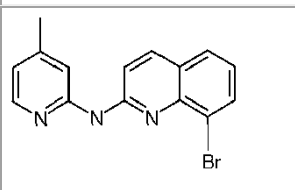
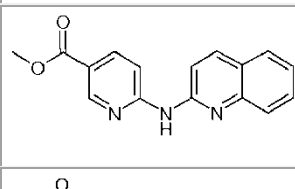
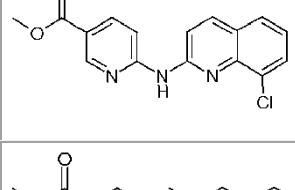
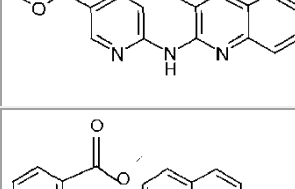
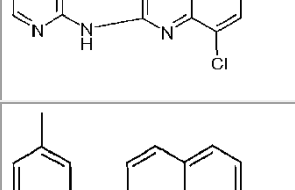
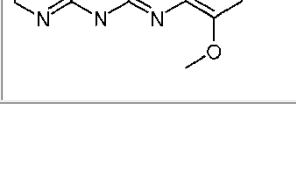
6	
7	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

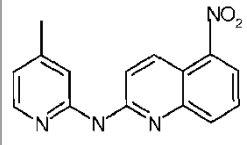
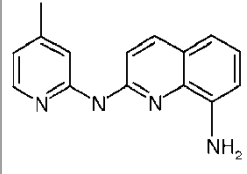
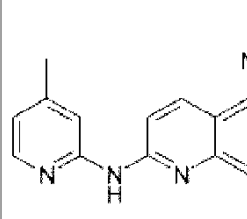
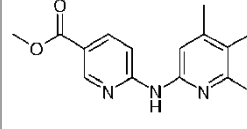
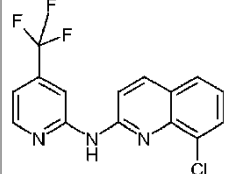
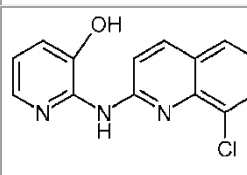
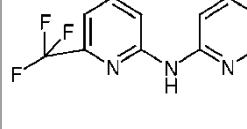
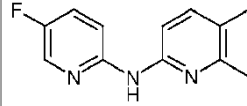
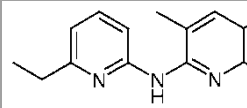
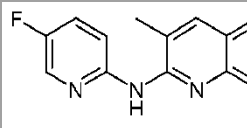
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

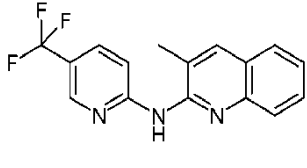
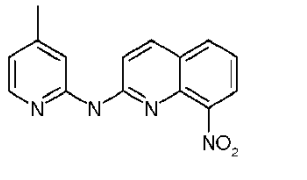
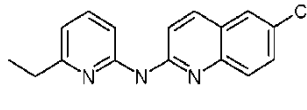
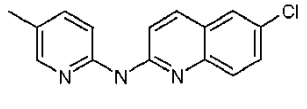
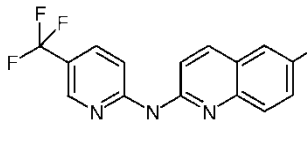
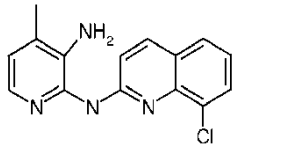
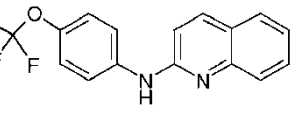
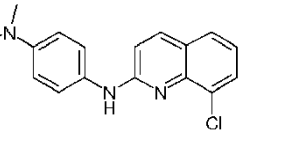
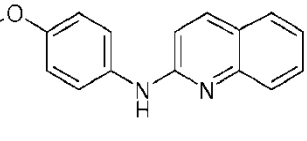
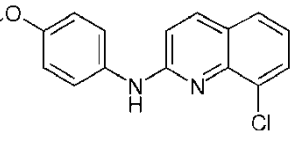
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

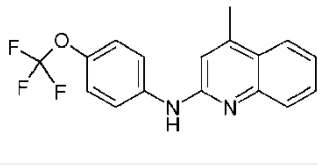
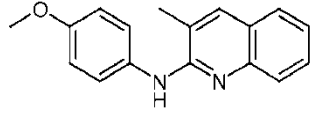
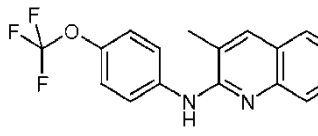
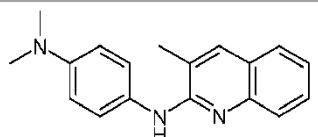
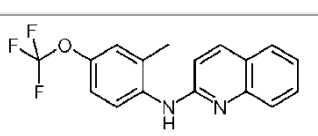
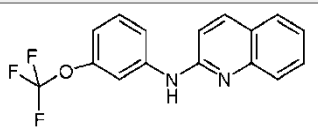
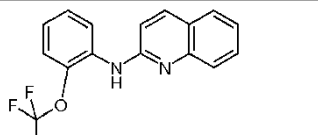
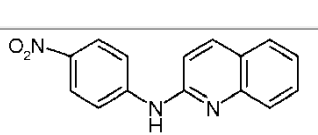
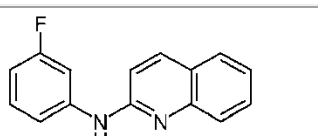
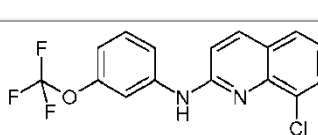
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

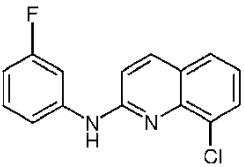
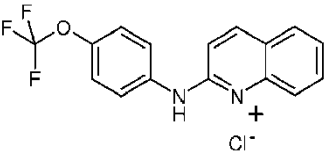
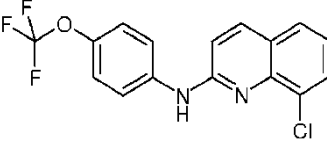
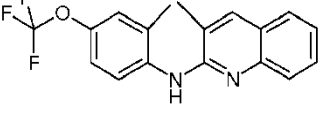
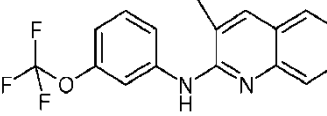
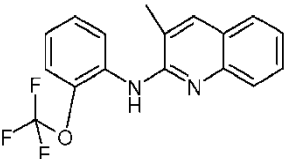
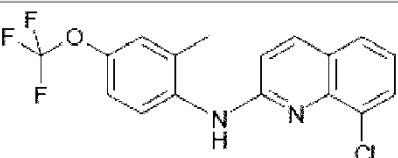
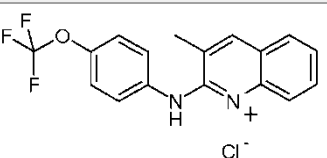
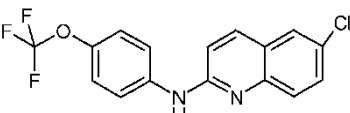


55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

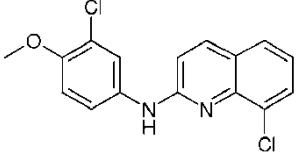
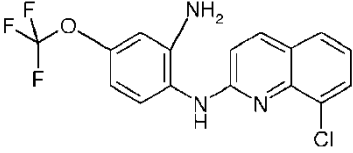
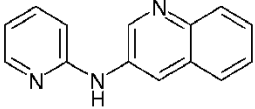
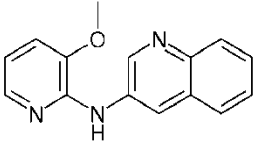
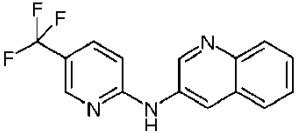
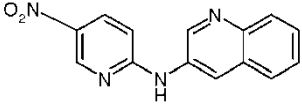
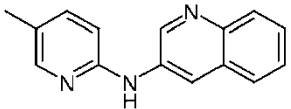
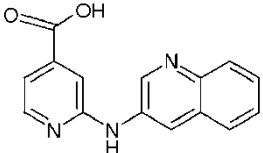
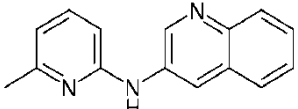
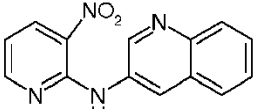
64	 <chem>Cc1ccnnc1Nc2cnc3ccc(cc23)[N+](=O)[O-]</chem>
65	 <chem>Cc1ccnnc1Nc2cnc3ccc(cc23)N</chem>
66	 <chem>Cc1ccnnc1Nc2cnc3ccc(cc23)N</chem>
67	 <chem>COC(=O)c1cc(C)ncn1Nc2cnc3ccc(cc23)C</chem>
68	 <chem>Cc1ccnnc1Nc2cnc3ccc(cc23)Cl</chem>
69	 <chem>Oc1ccnnc1Nc2cnc3ccc(cc23)Cl</chem>
70	 <chem>Cc1ccnnc1Nc2cnc3ccc(cc23)Cl</chem>
71	 <chem>Fc1ccnnc1Nc2cnc3ccc(cc23)Cl</chem>
72	 <chem>CCc1ccnnc1Nc2cnc3ccc(cc23)C</chem>
73	 <chem>Cc1ccnnc1Nc2cnc3ccc(cc23)F</chem>

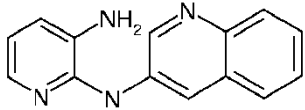
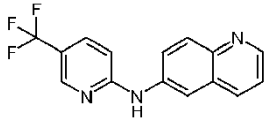
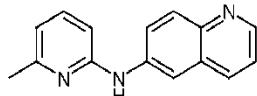
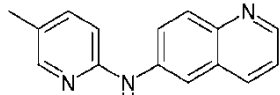
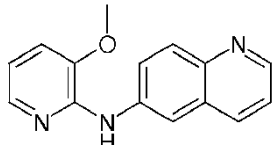
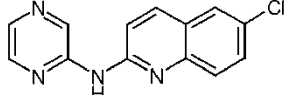
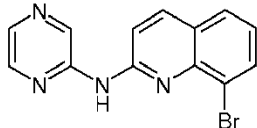
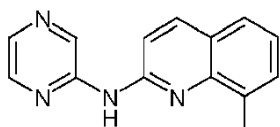
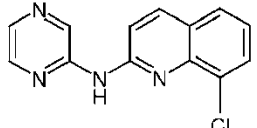
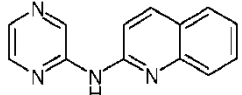
74	
150	
151	
152	
153	
154	
Fórmula (Ib) (fuera de la invención)	
8	
75	
76	
77	

78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

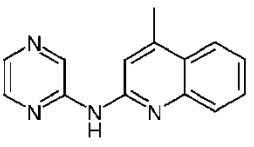
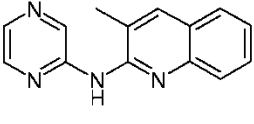
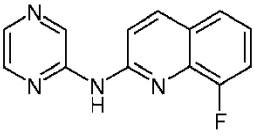
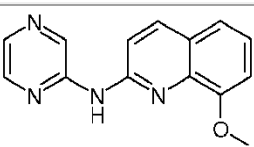
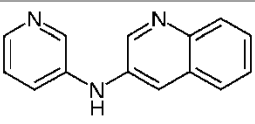
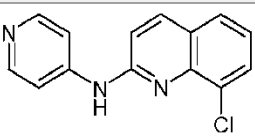
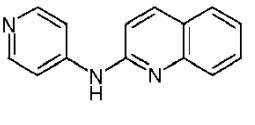
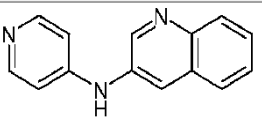
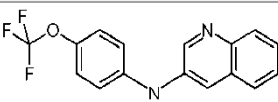
88	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1Cl</chem>
89	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1Cl</chem> <chem>Cl[+]</chem>
90	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1Cl</chem>
91	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1Cl</chem> <chem>Cl[+]</chem>
92	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1Cl</chem>
93	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1Cl</chem>
94	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1Cl</chem>
95	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1Cl</chem> <chem>Cl[+]</chem>
96	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1Cl</chem>

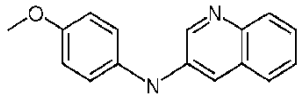
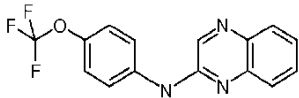
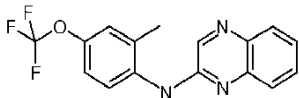
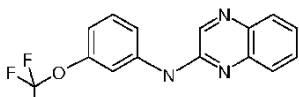
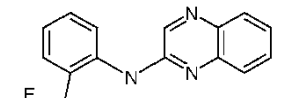
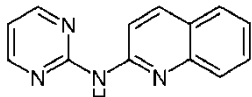
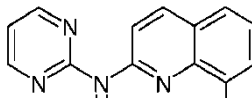
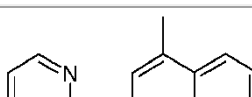
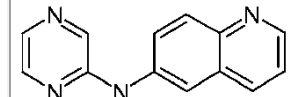
97	 <chem>Cc1nc2ccccc2[n+]1COC(F)(F)F</chem> $\text{Cl}^-$
98	 <chem>Oc1nc2cc(Br)ccc2n1COC(F)(F)F</chem>
99	 <chem>Oc1nc2cc(F)ccc2n1COC(F)(F)F</chem>
100	 <chem>Cc1nc2ccccc2n1COC(F)(F)F</chem>
101	 <chem>CCOCc1ccc(Nc2nc3cc(Cl)ccc3n2)cc1</chem>
102	 <chem>Oc1nc2ccccc2n1COC(F)(F)F</chem>
103	 <chem>COC1=CC=C2C(=N1)N=C(NC2COC(F)(F)F)C</chem>
104	 <chem>Oc1nc2cc(Cl)ccc2n1COC(F)(F)F</chem>
155	 <chem>CCOCc1ccc(Nc2nc3cc(C)ccc3n2)cc1</chem>
156	 <chem>CN(C)c1ccc(Nc2nc3cc(Cl)ccc3n2)cc1</chem>

157	
158	
Fórmula (Ic) (fuera de la invención)	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
105	
106	

159	
Fórmula (Id) (fuera de la invención)	
15	
16	
107	
108	
Fórmula (Ie) (fuera de la invención)	
109	
110	
111	
112	
113	

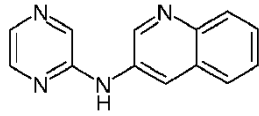


Fórmula (Id) (fuera de la invención)	
114	
115	
116	
117	
Fórmula (If) (fuera de la invención)	
118	
Fórmula (Ig) (fuera de la invención)	
119	
120	
Fórmula (Ih) (fuera de la invención)	
121	
Fórmula (Ii) (fuera de la invención)	
122	

Fórmula (Ih) (fuera de la invención)	
123	
Fórmula (Ij) (fuera de la invención)	
124	
125	
126	
127	
Fórmula (Ik) (fuera de la invención)	
128	
129	
130	
Fórmula (II) (fuera de la invención)	
131	
Fórmula (Im) (fuera de la invención)	

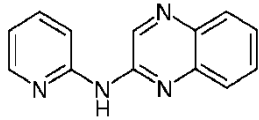
Fórmula (II) (fuera de la invención)

132

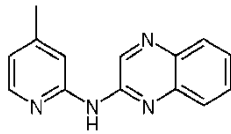


Fórmula (Ia) (fuera de la invención)

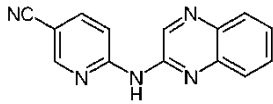
135



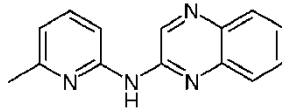
136



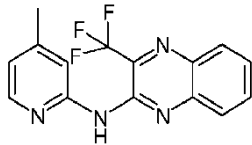
137



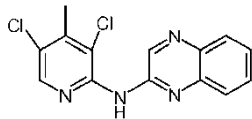
138



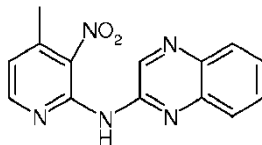
139



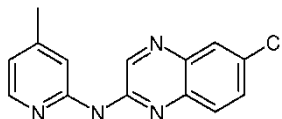
140



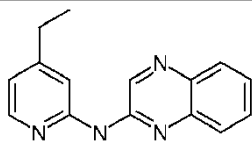
141

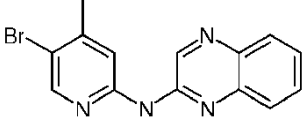
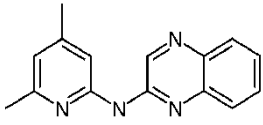
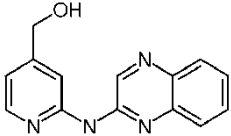
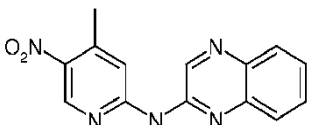
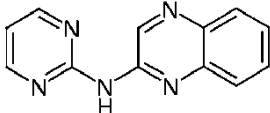
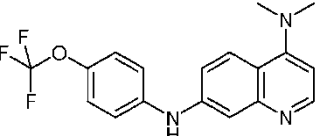
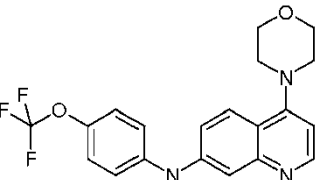
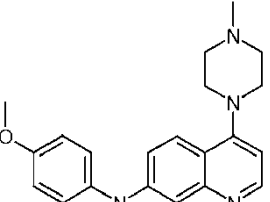


160



161



162	
163	
164	
165	
Fórmula (lp) (fuera de la invención)	
142	
Fórmula (lq) (fuera de la invención)	
143	
144	
166	

167	
Fórmula (Ir) (fuera de la invención)	
145	
146	
147	
168	
Fórmula (Iee) (fuera de la invención)	
148	
149	

Tabla II

Ej,	Caracterizaciones
1	MS (ESI) $[M+H]^+ = 256$
2	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8,31 (d, $J = 5,1$ , 1H), 8,21 (d, $J = 9,3$ , 1H), 7,60 (d, $J = 7,5$ , 3H), 7,34 (dd, $J = 6,2$ , 15,6, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 9,1$ , 1H) MS (ESI) $[M+H]^+ = 266$
5	MS (ESI) $[M+H]^+ = 300$
6	$^1\text{HNMR}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 10,23 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,8$ , 2H), 7,78 (dd, $J = 7,7$ , 13,7, 2H), 7,46 (d, $J = 8,9$ , 1H), 7,31 (t, $J = 7,8$ , 1H), 6,86 (d, $J = 4,3$ , 1H), 2,37 (s, 3H),

ES 2 736 198 T3

Ej,	Caracterizaciones
	<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, DMSO) δ 153,63, 153,61, 148,37, 147,32, 142,65, 137,52, 129,68, 129,47, 126,82, 125,06, 123,26, 118,36, 115,10, 113,31, 21,24,
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =270
7	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,71 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,4, 1H), 8,62 (d, J = 8,9, 1H), 8,24 (d, J = 8,9, 1H), 8,17 (dd, J = 1,9, 8,9, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 7,9, 14,2, 2H), 7,42 (t, J = 7,3, 1H),
	<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156,09, 152,40, 152,11, 146,24, 141,07, 137,83, 129,87, 127,67, 126,78, 124,50, 124,21, 118,04, 114,49, 111,67, 100,12,
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =247
8	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,92 (d, J = 8,9, 1H), 7,79 (d, J = 8,4, 1H), 7,65 (t, J = 7,7, 3H), 7,59 (dd, J = 7,1, 8,3, 1H), 7,31 (t, J = 7,0, 1H), 7,20 (d, J = 8,5, 2H), 6,88 (d, J = 8,9, 1H), 6,80 (s, 1H)
	<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 153,88, 147,62, 144,35, 139,26, 138,11, 130,13, 127,65, 127,12, 124,43, 123,70, 122,20, 120,95, 112,25, MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =305
10	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,10 (d, J = 2,5, 1H), 8,83 (d, J = 2,6, 1H), 8,02 (d, J = 7,9, 1H), 7,94 (dd, J = 1,3, 5,0, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,52 (pd, J = 1,5, 6,9, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 1,2, 7,9, 1H), 6,81 (dd, J = 5,1, 7,9, 1H), 3,95 (s, 3H)
11	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =290
12	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,18 (d, J = 2,7, 1H), 8,86 (d, J = 2,5, 1H), 8,56 (d, J = 2,3, 1H), 8,33 (dd, J = 2,7, 9,2, 1H), 8,08 (d, J = 8,5, 1H), 7,83 (d, J = 8,5, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,57 (t, J = 7,4, 2H), 6,82 (d, J = 9,1, 1H)
13	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,83 (d, J = 2,6, 1H), 8,37 (d, J = 2,3, 1H), 8,00 (d, J = 8,2, 1H), 7,71 (d, J = 7,7, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 7,3, 15,1, 2H), 6,71 (d, J = 8,3, 1H), 6,67 (d, J = 7,4, 1H), 2,49 (s, 3H)
	<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 157,13, 154,59, 145,81, 144,43, 138,78, 134,54, 129,22, 128,86, 127,41, 127,27, 121,48, 115,41, 106,50, 24,18, MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =236
14	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> = 266
15	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> = 290
16	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,77 (dd, J = 1,5, 4,2, 1H), 8,04 (dd, J = 4,7, 8,7, 2H), 7,92 (d, J = 2,4, 1H), 7,59 (dd, J = 2,5, 9,1, 1H), 7,47 (t, J = 7,8, 1H), 7,35 (dd, J = 4,2, 8,3, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,2, 1H), 6,70 (d, J = 7,4, 1H), 2,50 (s, 3H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =236
18	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,53 (d, J = 59,9, 2H), 7,76 (d, J = 8,6, 1H), 7,58 (t, J = 8,3, 2H), 7,42 (dd, J = 7,8, 1H), 7,09 (t, J = 7,7, 1H), 6,95 (d, J = 8,7, 1H), 6,71 (d, J = 7,3, 1H), 2,38 (s, 3H)
21	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,78 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,1, 1H), 7,89 (d, J = 8,3, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,0, 1H), 7,56 (d, J = 7,3, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (t, J = 7,5, 1H), 6,79 (d, J = 4,9, 1H), 2,44 (s, 6H)
22	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,95 (d, J = 8,4, 1H), 8,28 (d, J = 5,7, 1H), 7,87 (d, J = 8,3, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,0, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,4, 1H), 6,95 (dd, J = 5,1, 6,5, 1H), 2,45 (s, 3H)
23	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,64 (d, J = 8,4, 1H), 8,55 (d, J = 2,1, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,5, 4H), 7,66 (t, J = 7,6, 1H), 7,44 (t, J = 7,6, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,67 (s, 4H)
24	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,09 (d, J = 8,9, 1H), 8,53 (d, J = 1,7, 1H), 7,94 (dd, J = 2,2, 8,9, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,6, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,4, 1H), 2,49 (s, 3H)
25	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,16 (d, J = 5,2, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8, 1H), 7,79 (d, J = 9,0, 1H), 7,66 (d, J = 2,2, 1H), 7,55 (dd, J = 2,3, 8,9, 1H), 7,39 (d, J = 9,0, 1H), 6,79 (d, J = 5,2, 1H), 2,42 (s, 3H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =270
26	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,06 (d, J = 8,3, 1H), 7,70 (d, J = 9,0, 1H), 7,64 (d, J = 8,9, 1H), 7,49 (t, J = 7,9, 2H), 7,40 (dd, J = 2,3, 8,9, 1H), 7,18 (d, J = 8,9, 1H), 6,68 (d, J = 7,4, 1H), 2,38 (s, 3H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =270
27	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,17 (d, J = 2,5, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 2,6, 9,0, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (d,

ES 2 736 198 T3

Ej,	Caracterizaciones
	$J = 8,9, 2H$ ), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,48 (dd, $J = 4,2, 11,4, 1H$ ), 7,09 (s, 1H), 2,71 (s, 3H)
28	$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,64 - 8,51 (m, 3H), 8,18 (d, $J = 9,0, 1H$ ), 7,93 (d, $J = 8,4, 1H$ ), 7,79 (d, $J = 8,1, 1H$ ), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,00 (dd, $J = 4,6, 8,2, 1H$ ), 6,75 (dd, $J = 4,6, 8,3, 0H$ )
29	$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 10,77 (s, 1H), 8,60 (s, 3H), 8,19 (d, $J = 8,2, 1H$ ), 7,76 (dd, $J = 6,6, 25,5, 2H$ ), 7,38 (d, $J = 7,2, 1H$ ), 7,04 (d, $J = 4,4, 1H$ )
30	$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,46 (dd, $J = 1,9, 5,0, 1H$ ), 7,87 (dd, $J = 2,0, 7,6, 1H$ ), 7,82 (d, $J = 7,3, 1H$ ), 7,60 (t, $J = 7,3, 2H$ ), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 6,90 (dd, $J = 5,0, 7,6, 1H$ ), 2,64 (s, 3H)
31	$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,44 (d, $J = 9,1, 1H$ ), 8,17 (d, $J = 4,8, 1H$ ), 8,03 (d, $J = 9,1, 1H$ ), 7,78 (d, $J = 8,4, 1H$ ), 7,68 (d, $J = 8,0, 1H$ ), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 7,3, 1H$ ), 7,32 (t, $J = 7,5, 1H$ ), 6,82 (dd, $J = 5,0, 7,3, 1H$ ), 2,31 (s, 3H)
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 236$
32	$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,23 (d, $J = 8,5, 1H$ ), 8,10 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,9, 1H$ ), 7,82 (d, $J = 8,4, 1H$ ), 7,62 (d, $J = 8,3, 1H$ ), 7,56 (d, $J = 7,3, 1H$ ), 7,50 (dd, $J = 1,8, 8,5, 1H$ ), 7,37 - 7,24 (m, 2H), 2,26 (s, 3H)
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 236$
33	$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,87 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 5,0, 1H$ ), 7,95 (d, $J = 8,8, 1H$ ), 7,84 (d, $J = 8,3, 1H$ ), 7,60 (dd, $J = 7,4, 14,1, 2H$ ), 7,32 (t, $J = 7,5, 1H$ ), 7,04 (dd, $J = 5,0, 9,0, 2H$ )
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 247$
34	$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,52 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 8,6, 1H$ ), 8,01 (d, $J = 8,8, 1H$ ), 7,87 (dd, $J = 2,5, 8,5, 2H$ ), 7,72 - 7,56 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 9,0, 2H$ )
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 290$
35	$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,32 (d, $J = 9,1, 1H$ ), 8,07 (d, $J = 4,8, 1H$ ), 7,93 (d, $J = 9,1, 1H$ ), 7,59 (t, $J = 7,9, 1H$ ), 7,52 (d, $J = 8,0, 1H$ ), 7,36 (d, $J = 7,2, 1H$ ), 7,14 (t, $J = 7,8, 1H$ ), 6,77 (dd, $J = 5,0, 7,3, 1H$ ), 2,29 (s, 3H)
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 270$
36	$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,70 (d, $J = 7,2, 1H$ ), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,9, 1H$ ), 7,62 (d, $J = 7,6, 1H$ ), 7,53 (dd, $J = 1,8, 8,6, 1H$ ), 7,46 (d, $J = 7,9, 1H$ ), 7,12 (t, $J = 7,8, 1H$ ), 7,05 (d, $J = 8,8, 1H$ ), 2,21 (s, 3H)
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 270$
37	$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 9,08 (d, $J = 8,5, 1H$ ), 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,1, 2H$ ), 7,77 (d, $J = 7,2, 1H$ ), 7,62 (d, $J = 7,6, 1H$ ), 7,35 - 7,24 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 8,8, 1H$ )
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 324$
38	$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,69 (d, $J = 9,1, 1H$ ), 7,97 (d, $J = 9,1, 1H$ ), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4, 1H$ ), 7,59 (d, $J = 8,0, 1H$ ), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,22 (t, $J = 7,5, 1H$ ), 6,87 (d, $J = 7,9, 1H$ ), 6,68 (dd, $J = 5,0, 7,9, 1H$ ), 3,73 (s, 3H)
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 252$
39	$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,57 (d, $J = 29,4, 1H$ ), 7,80 (d, $J = 8,8, 1H$ ), 7,66 (t, $J = 6,7, 2H$ ), 7,46 (d, $J = 7,9, 1H$ ), 7,14 (t, $J = 7,8, 1H$ ), 7,06 (d, $J = 8,8, 1H$ ), 6,79 (d, $J = 7,3, 1H$ ), 2,73 (dd, $J = 7,6, 15,2, 2H$ ), 1,28 (t, $J = 7,7, 3H$ )
40	$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO) $\delta$ 9,75 (s, 1H), 9,12 (d, $J = 2,3, 1H$ ), 8,50 (d, $J = 2,2, 1H$ ), 8,48 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (t, $J = 7,7, 1H$ ), 7,45 (t, $J = 7,8, 1H$ )
41	$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,52 (dd, $J = 2,8, 8,6, 1H$ ), 8,35 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 2,3, 1H$ ), 7,94 (d, $J = 8,8, 1H$ ), 7,84 (d, $J = 8,2, 1H$ ), 7,65 (d, $J = 7,8, 1H$ ), 7,59 (d, $J = 7,2, 1H$ ), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,33 (t, $J = 7,4, 1H$ ), 7,11 (d, $J = 8,9, 1H$ )
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 240$
42	$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,55 (d, $J = 6,8, 1H$ ), 8,01 (d, $J = 8,9, 2H$ ), 7,82 (dd, $J = 9,1, 17,3, 2H$ ), 7,69 (d, $J = 8,0, 1H$ ), 7,63 (t, $J = 7,6, 1H$ ), 7,37 (t, $J = 7,5, 1H$ ), 7,32 - 7,18 (m, 2H)
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 290$
43	$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO) $\delta$ 10,41 (s, 1H), 9,08 (dd, $J = 4,1, 9,3, 1H$ ), 8,31 (d, $J = 2,9, 1H$ ), 8,20 (d, $J = 8,9,$

ES 2 736 198 T3

Ej,	Caracterizaciones
	<sup>1</sup> H), 7,88 - 7,70 (m, 3H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,9, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 7,8, 1H)
	<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156,30, 153,32, 153,04, 150,17, 142,55, 137,73, 135,06, 134,74, 129,58, 129,49, 126,86, 125,29, 125,14, 125,04, 123,36, 114,91, 113,36,
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =274
44	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11,09 (s, 1H), 8,78 (d, <i>J</i> = 9,0, 1H), 8,42 (dd, <i>J</i> = 1,9, 4,7, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 1,9, 7,8, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 9,1, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,1, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 6,4, 9,2, 1H), 6,88 (dd, <i>J</i> = 4,8, 7,8, 1H) MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =300
46	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,59 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 9,2, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 7,4, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)
47	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,99 (s, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 9,2, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 7,8, 1H), 8,01 (t, <i>J</i> = 7,1, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 2H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =247
48	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,48 (d, <i>J</i> = 9,1, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 6,7, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,4, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,8, 1H), 7,54 (t, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H), 7,30 (s, 2H), 2,58 (s, 3H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =270
49	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,34 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 5,1, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,9, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,8, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,9, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 5,1, 1H), 2,76 (q, <i>J</i> = 7,6, 2H), 1,37 (t, <i>J</i> = 7,6, 3H)
50	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,57 (d, <i>J</i> = 29,4, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,66 (t, <i>J</i> = 6,7, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,14 (t, <i>J</i> = 7,8, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 7,3, 1H), 2,73 (dd, <i>J</i> = 7,6, 15,2, 2H), 1,28 (t, <i>J</i> = 7,7, 3H)
51	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,64 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,4, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,8, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 7,7, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (s, 3H)
	<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 156,15, 153,17, 152,82, 150,16, 143,70, 137,92, 131,34, 129,89, 126,49, 125,47, 123,43, 118,62, 114,47, 111,02, 24,13, 21,70,
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =284
52	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,89 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 7,8, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 2,67 (s, 3H)
53	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,27 (s, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 5,7, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 5,2, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 7,4, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,9, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 4,8, 1H)
54	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =250
55	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,0, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,4, 1H), 7,14 (t, <i>J</i> = 7,8, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 2,70 (dd, <i>J</i> = 7,3, 14,8, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,7, 3H)
56	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,0, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,4, 1H), 7,14 (t, <i>J</i> = 7,8, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 2,70 (dd, <i>J</i> = 7,3, 14,8, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,25 (dd, <i>J</i> = 7,5, 15,5, 3H)
57	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =253
58	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =314-316
59	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,91 (d, <i>J</i> = 1,7, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,8, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 1H), 7,38 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H), 3,91 (s, 3H)
60	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,94 (d, <i>J</i> = 8,9, 1H), 8,91 (d, <i>J</i> = 1,8, 1H), 8,37 (dd, <i>J</i> = 2,2, 8,8, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,2, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 7,8, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H), 3,92 (s, 3H)
61	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,96 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 8,85 (d, <i>J</i> = 1,3, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 9,9, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,4, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,4, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 3,88 (s, 4H), 2,42 (s, 4H)



ES 2 736 198 T3

Ej,	Caracterizaciones
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =294
62	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11,02 (s, 1H), 8,75 (d, J = 9,2, 1H), 8,44 (d, J = 3,7, 1H), 8,31 (d, J = 7,9, 1H), 8,10 (d, J = 9,0, 1H), 7,72 (d, J = 7,5, 1H), 7,64 (d, J = 8,2, 1H), 7,27 (d, J = 8,1, 1H), 6,88 (dd, J = 4,7, 7,8, 1H), 3,97 (s, 3H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =314
63	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =266
64	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,38 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,1, 1H), 8,20 - 8,03 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,7, 1H), 7,45 (d, J = 8,0, 1H), 6,88 (d, J = 4,4, 1H), 2,37 (s, 3H)
65	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =314-316
66	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =250
67	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,51 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,3, 1H), 8,62 (d, J = 9,3, 1H), 8,24 (dd, J = 2,7,9,1, 1H), 7,96 (d, J = 8,9, 1H), 7,81 (d, J = 7,8, 1H), 7,67 (t, J = 7,6, 1H), 7,45 (d, J = 11,2, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,62 (s, 3H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =294
68	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,57 (s, 1H), 8,44 (d, J = 4,8, 1H), 8,05 (d, J = 8,8, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,5, 1H), 7,64 (d, J = 8,0, 1H), 7,31 (t, J = 7,8, 1H), 7,19 (d, J = 4,3, 1H), 7,04 (d, J = 8,8, 1H)
69	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,12 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,6, 1H), 7,71 (d, J = 7,5, 1H), 7,57 (d, J = 7,8, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25 (d, J = 10,2, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (s, 1H)
70	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,07 (d, J = 8,5, 1H), 7,97 (d, J = 8,8, 1H), 7,90 (t, J = 8,0, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 1,1, 7,5, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,6, 1H), 7,27 (t, J = 7,8, 1H), 7,08 (d, J = 8,8, 1H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =274
71	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =274
72	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,67 (d, J = 7,9, 1H), 7,83 (d, J = 8,3, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,57 (d, J = 7,9, 2H), 7,52 (d, J = 7,1, 1H), 7,28 (t, J = 7,4, 1H), 2,74 (q, J = 7,6, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,6, 3H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =264
73	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,91 (dd, J = 3,8, 9,0, 1H), 8,11 (d, J = 2,9, 1H), 7,81 (d, J = 8,3, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 7,4, 14,1, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,2, 1H), 2,38 (s, 3H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =254
74	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,96 (d, J = 8,3, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 1,9, 9,0, 1H), 7,82 (d, J = 8,2, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (t, J = 8,7, 3H), 7,33 (t, J = 7,4, 1H), 2,37 (s, 3H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =304
75	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,83 (d, J = 9,0, 1H), 7,69 (dd, J = 1,3, 7,6, 1H), 7,53 (dd, J = 1,2, 8,0, 1H), 7,42 (d, J = 8,9, 2H), 7,15 (t, J = 7,8, 1H), 6,89 (d, J = 8,9, 2H), 6,79 (d, J = 8,9, 2H), 2,97 (s, 6H)
77	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,83 (d, J = 8,8, 1H), 7,70 (d, J = 7,6, 1H), 7,59 (d, J = 8,6, 2H), 7,52 (d, J = 7,3, 1H), 7,16 (t, J = 7,7, 1H), 6,94 (d, J = 8,4, 3H), 6,86 (d, J = 8,8, 1H), 3,82 (s, 3H)
	<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 156,40, 155,54, 144,29, 138,09, 132,96, 130,44, 129,99, 126,61, 125,22, 123,29, 122,66, 114,73, 112,16, 55,74,
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =285
78	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,80 (t, J = 7,6, 2H), 7,64 (d, J = 8,9, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,33 (t, J = 7,6, 1H), 7,19 (d, J = 8,7, 2H), 2,59 (s, 3H)
79	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,78 (d, J = 8,4, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 1,1, 8,0, 1H), 7,51 (ddd, J = 1,5,7,0,8,4, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)
80	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 2,42 (s, 3H)
	<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 152,46, 146,25, 143,86, 139,33, 136,83, 128,93, 126,96, 126,71, 124,75, 123,56, 121,88, 120,44, 119,95, 17,77,

ES 2 736 198 T3

Ej,	Caracterizaciones
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =319
81	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,75 (d, J = 8,3, 1H), 7,66 (d, J = 8,5, 3H), 7,55 (d, J = 7,8, 1H), 7,48 (t, J = 7,6, 1H), 7,20 (d, J = 7,2, 1H), 6,80 (d, J = 8,8, 2H), 6,32 (s, 1H), 2,93 (s, 7H), 2,35 (s, 3H)
82	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,92 (d, J = 8,9, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,8, 1H), 7,59 (t, J = 7,6, 1H), 7,30 (dd, J = 6,0, 13,5, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,9, 1H), 2,32 (s, 3H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =319
83	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 15,5, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 16,8, 2H), 6,91 (d, J = 9,0, 1H), 6,87 (d, J = 8,3, 1H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =305
84	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,67 (d, J = 8,1, 1H), 7,92 (d, J = 8,9, 1H), 7,85 (d, J = 8,4, 1H), 7,63 (d, J = 7,6, 1H), 7,58 (d, J = 7,3, 1H), 7,30 (dd, J = 6,8, 14,8, 3H), 7,02 (t, J = 7,8, 1H), 6,89 (d, J = 8,9, 1H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =305
86	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,93 (d, J = 8,9, 1H), 7,83 (d, J = 8,3, 1H), 7,70 (d, J = 12,0, 1H), 7,61 (dd, J = 7,9, 18,1, 2H), 7,32 (d, J = 7,9, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,21 (t, J = 6,5, 1H), 6,92 (d, J = 8,9, 1H), 6,79 - 6,68 (m, 1H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =239
87	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,27 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,9, 1H), 7,67 (d, J = 7,5, 1H), 7,51 (d, J = 8,2, 1H), 7,45 (d, J = 7,9, 1H), 7,28 (d, J = 8,2, 1H), 7,14 (t, J = 7,8, 1H), 6,86 (d, J = 10,1, 1H), 6,76 (d, J = 8,9, 1H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =339
88	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,11 (dt, J = 2,1, 12,1, 1H), 7,76 (d, J = 8,9, 1H), 7,66 (dd, J = 1,2, 7,6, 1H), 7,45 (dd, J = 1,1, 8,0, 1H), 7,22 (dd, J = 1,4, 7,2, 2H), 7,18 (d, J = 7,6, 1H), 7,12 (d, J = 7,8, 1H), 6,75 (d, J = 8,9, 1H), 6,69 (d, J = 7,9, 1H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =273
89	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 8,41 (d, J = 9,1, 1H), 7,93 (d, J = 7,8, 1H), 7,80 (dt, J = 8,1, 20,9, 4H), 7,50 (d, J = 7,8, 3H), 7,36 (d, J = 9,3, 1H)
90	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,84 (d, J = 9,1, 2H), 7,79 (d, J = 8,9, 1H), 7,67 (dd, J = 1,2, 7,6, 1H), 7,48 (dd, J = 1,1, 8,0, 1H), 7,18 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,9, 1H)
	<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 153,88, 144,30, 143,91, 139,00, 138,25, 131,13, 130,13, 126,55, 125,42, 123,45, 122,50, 122,17, 120,49, 119,10, 113,24,
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =339
91	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,74 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,8, 1H), 7,91 (dd, J = 5,5, 14,5, 2H), 7,79 (d, J = 8,9, 1H), 7,67 (d, J = 2,1, 1H), 7,56 (dd, J = 2,3, 8,9, 1H), 7,35 (d, J = 8,9, 1H)
92	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,67 (d, J = 7,9, 1H), 7,83 (d, J = 8,3, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 7,5, 14,4, 2H), 7,29 (d, J = 7,8, 1H), 6,80 (d, J = 7,4, 1H)
93	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,21 (dd, J = 1,5, 8,4, 1H), 7,85 (d, J = 8,4, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,8, 1H), 7,53 (dd, J = 1,3, 8,3, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 1,1, 4,6, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 1H), 2,38 (s, 3H)
94	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,16 (d, J = 8,7, 1H), 7,83 (d, J = 8,9, 1H), 7,63 (d, J = 7,6, 1H), 7,48 (d, J = 8,0, 1H), 7,13 (t, J = 7,8, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,9, 2H), 2,27 (s, 3H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =353
95	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,42 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,9, 1H), 7,83 (d, J = 8,1, 1H), 7,78 (d, J = 7,1, 1H), 7,72 (d, J = 8,7, 2H), 7,58 (d, J = 8,2, 3H), 2,60 (s, 3H) MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =319
96	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,79 (d, J = 8,9, 1H), 7,70 (d, J = 8,9, 1H), 7,64 (d, J = 8,9, 2H), 7,59 (d, J = 2,1, 1H), 7,50 (dd, J = 2,3, 8,9, 1H), 7,19 (d, J = 8,6, 2H), 6,85 (d, J = 8,9, 1H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =281
97	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,11 (d, J = 8,4, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,62 (d, J = 8,7, 3H), 7,51 (d, J = 8,3, 2H), 7,12

ES 2 736 198 T3

Ej,	Caracterizaciones
	(s, 1H), 2,77 (s, 3H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =319
98	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =383-385
99	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =320
100	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =316
101	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,82 (d, J = 8,9, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 5,3, 7,6, 3H), 7,14 (t, J = 7,8, 1H), 6,91 (d, J = 8,8, 3H), 6,85 (d, J = 9,0, 2H), 3,96 (t, J = 6,5, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 3H), 1,49 (dd, J = 7,4, 15,0, 3H), 0,97 (t, J = 7,4, 3H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =327
102	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,89 (d, J = 8,9, 1H), 7,76 (d, J = 8,5, 1H), 7,63 (d, J = 8,1, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,8, 2H), 7,38 - 7,24 (m, 3H), 7,09 (d, J = 7,4, 1H), 7,02 (dd, J = 2,4, 8,8, 4H), 6,90 (d, J = 8,9, 1H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =313
103	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =334
104	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,49 (d, J = 2,5, 1H), 7,89 (d, J = 8,8, 1H), 7,72 (d, J = 7,6, 1H), 7,63 (dd, J = 2,5, 8,9, 1H), 7,53 (d, J = 8,0, 1H), 7,23 (dd, J = 6,2, 14,0, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,8, 1H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =373
105	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,85 (d, J = 2,6, 1H), 8,45 (d, J = 2,3, 1H), 8,01 (d, J = 8,1, 1H), 7,71 (d, J = 7,8, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,6, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 6,72 - 6,62 (m, 2H), 2,48 (s, 3H) <sup>13</sup> C NMR (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 157,18, 154,80, 145,42, 143,80, 138,17, 135,04, 128,88, 128,76, 127,17, 127,04, 120,69, 115,22, 106,73, 24,38
106	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,3, 1H), 8,65 (d, J = 1,8, 1H), 8,60 (d, J = 8,3, 1H), 8,56 (d, J = 4,5, 1H), 7,97 (dd, J = 8,2, 14,4, 2H), 7,69 (t, J = 6,9, 1H), 7,59 (t, J = 7,4, 1H), 7,08 (dd, J = 4,6, 8,3, 1H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =267
107	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,77 (dd, J = 1,5, 4,3, 1H), 8,06 (dd, J = 10,8, 18,4, 3H), 7,93 (d, J = 2,4, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 9,0, 1H), 7,39 (ddd, J = 3,1, 8,3, 12,5, 3H), 6,93 (d, J = 8,4, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,29 (s, 3H)
108	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,72 (dd, J = 1,6, 4,2, 1H), 8,61 (d, J = 2,4, 1H), 8,11 (d, J = 8,3, 1H), 8,00 (d, J = 9,0, 1H), 7,91 (dd, J = 1,2, 5,0, 1H), 7,69 (dd, J = 2,4, 9,1, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 1,2, 7,9, 1H), 6,77 (dd, J = 5,1, 7,8, 1H), 3,93 (s, 3H)
109	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,68 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,94 (d, J = 8,9, 1H), 7,79 (d, J = 9,2, 1H), 7,67 (d, J = 2,3, 1H), 7,56 (dd, J = 2,3, 8,9, 1H), 7,34 (d, J = 8,9, 1H)
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =257
110	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,32 (s, 1H), 8,33 - 8,21 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,9, 1H), 8,00 (dd, J = 1,2, 7,6, 1H), 7,69 (dd, J = 1,1, 7,8, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,8, 1H),
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =301-303
111	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,82 (d, J = 8,9, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 5,3, 7,6, 3H), 7,14 (t, J = 7,8, 1H), 6,91 (d, J = 8,8, 3H), 6,85 (d, J = 9,0, 2H), 3,96 (t, J = 6,5, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 3H), 1,49 (dd, J = 7,4, 15,0, 3H), 0,97 (t, J = 7,4, 3H)
112	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,89 (d, J = 8,9, 1H), 7,76 (d, J = 8,5, 1H), 7,63 (d, J = 8,1, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,8, 2H), 7,38 - 7,24 (m, 3H), 7,09 (d, J = 7,4, 1H), 7,02 (dd, J = 2,4, 8,8, 4H), 6,90 (d, J = 8,9, 1H)
	<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, DMSO) δ 152,94, 150,19, 142,48, 142,18, 138,20, 137,55, 135,74, 129,71, 126,99, 125,35, 123,84, 114,75,
	MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> =255
113	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,74 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,03 (d, J = 8,6, 1H), 7,87 (d, J = 7,6, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0, 1H), 7,63 (t, J = 7,7, 1H), 7,37 (t, J = 7,4, 1H), 7,30 (d, J = 8,7, 1H)
114	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,67 (s, 1H), 8,34 - 8,12 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,0, 2H), 7,70 - 7,54 (m, 1H), 7,38 (t,

ES 2 736 198 T3

Ej,	Caracterizaciones
	$J = 7,6, 1\text{H}$ ), 7,17 (s, 1H), 2,61 (s, 3H) MS (ESI) $[M+H]^+ = 237$
115	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 10,15 (s, 1H), 8,24 - 8,12 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (t, $J = 8,3, 2\text{H}$ ), 7,30 (t, $J = 7,9, 1\text{H}$ ), 2,38 (s, 3H)
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 237$
116	MS (ESI) $[M+H]^+ = 240$
117	MS (ESI) $[M+H]^+ = 253$
118	MS (ESI) $[M+H]^+ = 222$
119	MS (ESI) $[M+H]^+ = 256$
121	MS (ESI) $[M+H]^+ = 222$
124	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,42 (s, 1H), 7,95 (dd, $J = 1,3, 8,2, 1\text{H}$ ), 7,87 - 7,78 (m, 3H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,26 (dd, $J = 2,4, 6,5, 3\text{H}$ ), 6,90 (s, 1H)
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 306$
125	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,42 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9,5, 1\text{H}$ ), 7,92 (d, $J = 8,2, 1\text{H}$ ), 7,73 (d, $J = 8,2, 1\text{H}$ ), 7,61 (t, $J = 7,3, 1\text{H}$ ), 7,46 (t, $J = 7,2, 1\text{H}$ ), 7,13 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 2,35 (s, 3H)
126	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,40 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,2, 1\text{H}$ ), 7,84 (d, $J = 8,2, 1\text{H}$ ), 7,65 (t, $J = 7,4, 1\text{H}$ ), 7,53 (d, $J = 7,1, 1\text{H}$ ), 7,48 (d, $J = 7,2, 1\text{H}$ ), 7,35 (t, $J = 8,2, 1\text{H}$ ), 7,22 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,1, 1\text{H}$ )
127	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,85 (dd, $J = 1,0, 8,3, 1\text{H}$ ), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,2, 1\text{H}$ ), 7,85 (d, $J = 8,3, 1\text{H}$ ), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 10,0, 1\text{H}$ ), 7,14 (s, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 1H)
128	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,17 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 9,1, 1\text{H}$ ), 8,64 (d, $J = 4,8, 2\text{H}$ ), 8,15 (d, $J = 9,1, 1\text{H}$ ), 7,87 (d, $J = 8,4, 1\text{H}$ ), 7,76 (d, $J = 8,1, 1\text{H}$ ), 7,64 (t, $J = 7,7, 1\text{H}$ ), 7,39 (t, $J = 7,5, 1\text{H}$ ), 6,87 (t, $J = 4,8, 1\text{H}$ )
	$^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 158,34, 138,07, 129,85, 127,63, 127,31, 124,34, 114,20, 113,90,
129	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,14 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 21,2, 3\text{H}$ ), 8,17 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 20,3, 2\text{H}$ ), 7,28 (d, $J = 9,6, 2\text{H}$ ), 6,91 (s, 1H)
130	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,05 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 4,8, 2\text{H}$ ), 8,52 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,5, 14,6, 2\text{H}$ ), 7,63 (t, $J = 7,5, 1\text{H}$ ), 7,41 (t, $J = 7,4, 1\text{H}$ ), 6,86 (t, $J = 4,8, 1\text{H}$ ), 2,74 (s, 3H)
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 237$
132	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,86 (d, $J = 2,6, 1\text{H}$ ), 8,70 (d, $J = 2,5, 1\text{H}$ ), 8,32 (d, $J = 1,1, 1\text{H}$ ), 8,25 - 8,21 (m, 1H), 8,10 (d, $J = 2,7, 1\text{H}$ ), 8,06 (d, $J = 8,3, 1\text{H}$ ), 7,82 (dd, $J = 1,2, 7,9, 1\text{H}$ ), 7,66 - 7,51 (m, 3H), 6,89 (s, 1H)
135	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,09 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 8,4, 1\text{H}$ ), 8,37 (dd, $J = 1,0, 4,9, 1\text{H}$ ), 7,96 (d, $J = 8,2, 1\text{H}$ ), 7,85 (d, $J = 8,3, 1\text{H}$ ), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,66 (t, $J = 7,6, 1\text{H}$ ), 7,52 (dd, $J = 7,0, 8,1, 1\text{H}$ ), 7,02 (dd, $J = 5,0, 7,2, 1\text{H}$ )
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 223$
136	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,02 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 5,1, 1\text{H}$ ), 7,94 (d, $J = 8,1, 1\text{H}$ ), 7,84 (d, $J = 8,2, 1\text{H}$ ), 7,64 (t, $J = 7,6, 1\text{H}$ ), 7,49 (t, $J = 8,1, 1\text{H}$ ), 6,83 (d, $J = 5,0, 1\text{H}$ ), 2,43 (s, 3H)
	$^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 153,28, 150,20, 148,55, 147,40, 140,93, 139,83, 138,35, 130,44, 129,16, 127,18, 126,28, 119,70, 113,75, 21,87, MS (ESI) $[M+H]^+ = 237$
137	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO) $\delta$ 11,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,82 - 8,75 (m, 1H), 8,56 (d, $J = 8,9, 1\text{H}$ ), 8,24 (dd, $J = 2,3, 8,9, 1\text{H}$ ), 7,96 (dd, $J = 1,2, 8,2, 1\text{H}$ ), 7,87 (dd, $J = 1,0, 8,3, 1\text{H}$ ), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,61 (ddd, $J = 1,4, 7,0, 8,3, 1\text{H}$ )
	MS (ESI) $[M+H]^+ = 248$
138	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,72 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,3, 1\text{H}$ ), 7,93 (d, $J = 8,2, 1\text{H}$ ), 7,81 (d, $J = 8,3, 1\text{H}$ ), 7,62 (td, $J = 3,4, 8,1, 2\text{H}$ ), 7,53 - 7,43 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 7,4, 1\text{H}$ ), 2,48 (s, 3H)
	$^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 156,86, 152,27, 148,40, 140,92, 139,70, 139,00, 138,35, 130,42, 129,13, 127,14, 126,27, 117,76, 110,01, 24,15, MS (ESI) $[M+H]^+ = 237$
139	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,53 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 4,8, 1\text{H}$ ), 8,04 (d, $J = 8,3, 1\text{H}$ ), 7,92 (d, $J = 8,4, 1\text{H}$ ), 7,87

ES 2 736 198 T3

Ej	Caracterizaciones
	(s, 1H), 7,79 (t, $J = 7,6$ , 1H), 7,60 (t, $J = 7,6$ , 1H), 6,88 (d, $J = 4,7$ , 1H), 2,46 (s, 3H)
140	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,93 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,1$ , 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,2$ , 1H), 7,69 (t, $J = 7,6$ , 1H), 7,59 (t, $J = 8,2$ , 1H), 2,53 (s, 4H)
141	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,72 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 5,0$ , 1H), 8,05 (d, $J = 7,7$ , 1H), 7,87 (d, $J = 7,0$ , 1H), 7,66 (dd, $J = 7,4$ , 16,9, 3H), 6,92 (d, $J = 4,9$ , 1H), 2,58 (s, 3H)
143	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO) $\delta$ 8,85 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,3$ , 1H), 7,96 (d, $J = 9,1$ , 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (s, 4H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 6,66 (d, $J = 5,3$ , 1H), 2,99 (s, 6H)
	$^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz, DMSO) $\delta$ 156,82, 150,25, 149,69, 143,79, 141,71, 125,95, 122,33, 118,88, 117,37, 115,95, 109,39, 104,92, 43,57
	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348$
144	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390$
145	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 252$
146	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO) $\delta$ 9,34 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 5,2$ , 1H), 8,53 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 5,1$ , 1H), 7,98 (d, $J = 9,0$ , 1H), 7,66 (d, $J = 9,1$ , 1H), 6,80 (d, $J = 5,2$ , 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 4,9$ , 1H), 4,00 (s, 3H), 2,26 (s, 3H) $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz, DMSO) $\delta$ 161,31, 155,67, 151,63, 150,25, 147,77, 147,01, 142,97, 121,56, 119,16, 116,61, 114,75, 112,60, 111,41, 98,91, 55,78, 20,66, MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266$
147	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279$
149	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318$
150	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 280$
151	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,35 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,3$ , 1H), 7,82 (d, $J = 8,9$ , 1H), 7,74 (d, $J = 8,9$ , 1H), 7,60 (t, $J = 7,8$ , 2H), 7,50 (dd, $J = 2,3$ , 8,9, 1H), 7,36 (d, $J = 8,9$ , 1H), 6,79 (d, $J = 7,4$ , 1H), 2,75 (q, $J = 7,6$ , 2H), 1,30 (t, $J = 7,6$ , 3H), MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284$
152	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,30 (d, $J = 8,5$ , 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 9,0$ , 1H), 7,77 (d, $J = 8,9$ , 1H), 7,65 (d, $J = 2,2$ , 1H), 7,55 (td, $J = 2,0$ , 8,8, 2H), 7,39 (d, $J = 9,0$ , 1H), 2,31 (s, 3H), MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270$
153	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,75 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 8,8$ , 1H), 7,91 (dd, $J = 5,5$ , 14,5, 2H), 7,79 (d, $J = 8,9$ , 1H), 7,67 (d, $J = 2,1$ , 1H), 7,56 (dd, $J = 2,3$ , 8,9, 1H), 7,35 (d, $J = 8,9$ , 1H), MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324$
154	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO) $\delta$ 9,08 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ , 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ , 2H), 7,66 (d, $J = 10,0$ , 1H), 7,53 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,16 (s, 4H), MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 285$
155	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,68 (d, $J = 8,3$ , 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 11,5$ , 2H), 7,44 (d, $J = 8,3$ , 1H), 7,38 (d, $J = 7,8$ , 1H), 7,13 (t, $J = 7,4$ , 1H), 6,80 (d, $J = 8,7$ , 2H), 3,85 (t, $J = 6,5$ , 2H), 2,18 (s, 3H), 1,73 - 1,58 (m, 2H), 1,48 - 1,31 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,3$ , 3H) MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 307$
156	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,75 (d, $J = 9,1$ , 1H), 7,62 (d, $J = 8,9$ , 1H), 7,58 (d, $J = 2,2$ , 1H), 7,48 (dd, $J = 2,4$ , 8,9, 1H), 7,30 (d, $J = 8,9$ , 2H), 6,86 (d, $J = 9,0$ , 1H), 6,77 (d, $J = 8,9$ , 2H), 6,71 (s, 1H), 2,97 (s, 6H) MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 298$
157	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,98 (d, $J = 2,6$ , 1H), 7,89 (d, $J = 8,9$ , 1H), 7,72 (d, $J = 7,5$ , 1H), 7,62 (dd, $J = 2,6$ , 8,8, 1H), 7,55 (d, $J = 7,8$ , 1H), 7,20 (t, $J = 7,8$ , 1H), 6,95 (d, $J = 8,9$ , 1H), 6,84 (d, $J = 8,9$ , 1H), 6,79 (s, 1H), 3,91 (s, 3H) MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 319$
158	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,89 (d, $J = 9,0$ , 1H), 7,70 (dd, $J = 1,2$ , 7,5, 1H), 7,56 (dd, $J = 1,1$ , 8,0, 1H), 7,30 (d, $J = 8,6$ , 1H), 7,20 (t, $J = 7,8$ , 1H), 6,71 (t, $J = 5,9$ , 2H), 6,64 (d, $J = 9,5$ , 1H), MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354$
159	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,80 (d, $J = 2,6$ , 1H), 8,37 (d, $J = 2,6$ , 1H), 8,01 (d, $J = 8,1$ , 1H), 7,91 (dd, $J = 1,6$ ,

## ES 2 736 198 T3

Ej,	Caracterizaciones
	4,9, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 2H), 7,09 (dd, $J = 1,6, 7,6$ , 1H), 6,84 (dd, $J = 4,9, 7,6$ , 1H), 6,69 (s, 1H), 3,82 - 3,07 (m, 2H),
160	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,68 - 8,90 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 5,0$ , 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8$ , 1H), 7,61 (d, $J = 8,5$ , 1H), 6,88 (d, $J = 4,8$ , 1H), 2,46 (s, 3H)
161	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,98 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 5,2$ , 1H), 7,94 (d, $J = 8,1$ , 1H), 7,84 (d, $J = 8,2$ , 1H), 7,63 (t, $J = 7,5$ , 1H), 7,48 (t, $J = 7,5$ , 1H), 6,87 (d, $J = 5,0$ , 1H), 2,74 (q, $J = 7,6$ , 2H), 1,34 (t, $J = 7,6$ , 3H),
	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251$
162	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,73 (s, 1H), 8,70 - 8,60 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,1$ , 1H), 7,86 (d, $J = 7,9$ , 1H), 7,68 (t, $J = 8,2$ , 1H), 7,54 (t, $J = 8,1$ , 1H), 2,49 (s, 3H)
	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315$
163	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,2$ , 1H), 7,84 (d, $J = 8,3$ , 1H), 7,64 (t, $J = 8,2$ , 1H), 7,49 (t, $J = 7,0$ , 1H), 6,69 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)
	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251$
164	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 10,46 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 3,0$ , 1H), 7,90 (d, $J = 8,2$ , 1H), 7,79 (d, $J = 8,3$ , 1H), 7,69 (t, $J = 7,0$ , 1H), 7,52 (t, $J = 7,4$ , 1H), 6,98 (d, $J = 4,8$ , 1H), 5,45 (q, $J = 5,6$ , 1H), 4,58 (d, $J = 5,7$ , 2H),
	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253$
165	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 1H), 7,94 (d, $J = 8,4$ , 1H), 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 2,80 (s, 3H)
	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 282$
166	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,49 (d, $J = 5,0$ , 1H), 7,77 (d, $J = 9,0$ , 1H), 7,32 (d, $J = 2,0$ , 1H), 7,12 (d, $J = 9,0$ , 2H), 6,99 (dd, $J = 2,0, J = 9,0$ , 1H), 6,82 (d, $J = 9,0$ , 2H), 6,57 (d, $J = 5,0$ , 1H), 5,78 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,17 (s, 4H), 2,62 (s, 4H), 2,34 (s, 3H)
167	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335$
168	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321$

Los siguientes ejemplos ilustran en detalle la preparación de los compuestos (51), (64) según la invención, y (110), (143) y (148) fuera de la invención. Las estructuras de los productos obtenidos se han confirmado al menos mediante espectros de NMR.

### 5 Ejemplos

Según la vía (A), el compuesto de fórmula (III) se coloca en un disolvente prático tal como terc-butanol. A continuación, se agrega el compuesto de fórmula (IV) en una relación molar 1,1 con respecto al compuesto de fórmula (III) en presencia de una base inorgánica, tal como  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en una relación molar 2,8, en presencia de una difosfina, tal como Xantphos (4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) o X-Phos 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil en una cantidad de 2 %mol con respecto a la cantidad total de compuesto de fórmula (III), y en presencia de un catalizador, tal como  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  o  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  en una cantidad de 2 %mol con respecto a la cantidad total de compuesto de fórmula (III). Después, la mezcla de reacción se calienta 90 °C y se agita durante 20 horas, en argón. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo resultante se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica a continuación se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra a presión reducida. El residuo después se podría purificar mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir los compuestos puros (51), (64), (110) y (143).

Según la vía (B), el compuesto de fórmula (V) se coloca en un disolvente prático tal como terc-butanol. A continuación, se agrega el compuesto de fórmula (VI) en una relación molar 1,1 con respecto al compuesto de fórmula (V) en presencia de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  en una relación molar 2,8, en presencia de Xantphos (4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) en una cantidad de 2 %mol con respecto a la cantidad total de compuesto de fórmula (V), y en presencia de un catalizador, tal como  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  en una cantidad de 2 %mol con respecto a la cantidad total de compuesto de fórmula (V). Después, la mezcla de reacción se calienta 90 °C y se agita durante 20 horas, en argón. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo resultante se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica a continuación se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra a

presión reducida. El residuo después se podría purificar mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto puro (148).

Ejemplo 1: compuesto (51) de la tabla I (invención)

5 Según la vía (A), una mezcla de 2,8-dicloroquinolina (98,5 mg) y 2-amino-4,6-dimetilpiridina (67,1 mg), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg), XantPhos (5,8 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (456 mg) en 2 mL de t-BuOH proporcionó el compuesto (51) (99,7 mg).

Ejemplo 2: compuesto (64) de la tabla I (invención)

Según la vía (A), una mezcla de 2-cloro-5-nitroquinolina (100,0 mg) y 2-amino-4-metilpiridina (57,6 mg), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (20 mg), XantPhos (30 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (270 mg) en 3mL de t-BuOH proporcionó el compuesto (64) (14,0 mg).

La preparación de 2-cloro-5-nitroquinolina se describe en la solicitud de patente WO2009/23844.

10 Ejemplo 3: compuesto (110) de la tabla I (fuera de la invención)

Según la vía (A), una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinolina (500 mg) y aminopirazina (216 mg), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (95 mg), XantPhos (120 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,15 g) en 12mL de t-BuOH proporcionó el compuesto (110) (245 mg).

La preparación de 8-bromo-2-cloroquinolina se describe en Cottet, F. et al. Eur. J. Org. Chem. 2003, 8, 1559.

Ejemplo 4: compuesto (143) de la tabla I (fuera de la invención)

15 Según la vía (A), una mezcla de 7-cloro-4-(N,N-dimetilamino)quinolina (500 mg), 4-trifluorometoxianilina (0,257 mL), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (110 mg), XPhos (115 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 g) en 10 mL de t-BuOH proporcionó del compuesto (143) (410 mg).

La preparación de 7-cloro-4-(N,N-dimetilamino)quinolina se describe en Sanchez-Martin, R. et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 3354.

Ejemplo 5: compuesto (148) de la tabla I (fuera de la invención)

20 Según la vía (B), una mezcla de 5,8-dimetilisoquinolin-6-amina (59 mg) y 2-bromo-5-metilpiridina (86 mg), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg), XantPhos (5,8 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (456 mg) en 2mL de t-BuOH proporcionó el compuesto (148) (48 mg).

La preparación de 5,8-dimetilisoquinolin-6-amina se describe en Australian Journal of Chemistry 1969, 22, 2489.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDC13) δ 9,32 (s, 1H), 8,52 (d, J = 6,0, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72 (d, J = 6,0, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 2,1, 8,4, 1H), 6,69 (d, J = 8,3, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,26 (s, 3H) MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 264

25 Ejemplo 6: Datos farmacológicos

Procedimiento de operación estándar:

Efecto de los compuestos farmacológicos sobre la invasión de células MDA-MB231-D3H2LN en colágeno

Antecedentes:

30 Una etapa clave en la generación de la metástasis tumoral es la invasión de células tumorales en la matriz extracelular, uno de cuyos componentes principales es el colágeno. Por lo tanto, la invasión de células tumorales en colágeno in vitro puede indicar la generación de metástasis in vivo. P. ej., las células cancerosas de mama de ratón MDA-MB231-luc-D3H2LN exhiben de hecho invasión más alta colágeno in vitro y potencial metastásico más alto in vivo en comparación con las células MDA-MB231 (de las cuales derivan). Mediante el uso de estas células MDA-MB231-luc-D3H2LN como modelo, el objetivo del experimento descrito en la presente es identificar compuestos farmacológicos que inhiben la invasión de células tumorales en el colágeno in vitro, para inhibir, por lo tanto, potencialmente también la generación de metástasis tumoral in vivo.

Principio del ensayo:

40 Etapa 1: Preparación de células en el fondo de un gel de colágeno: Las células se suspenden en una disolución de colágeno líquida (4 °C), se distribuyen en pocillos recubiertos con BSA y después se recogen en el fondo de los pocillos mediante centrifugación. El colágeno después se solidifica mediante incubación a 37 °C. El recubrimiento con BSA mejora la adhesión del gel de colágeno.

Etapa 2: Pretratamiento con los compuestos que se van a evaluar: Las disoluciones de fármaco concentradas después se agregan sobre el colágeno y las células se preincuban durante 24 h con los fármacos en condiciones de suero bajas (FBS al 0,025 %).

## ES 2 736 198 T3

Etapa 3: Estimulación de la invasión: A continuación, se agrega medio con 5 % de FBS para estimular la invasión de células en el gel de colágeno.

Etapa 4: Fijación y tinción: Después de otras 24 h de incubación, las células se fijan y los núcleos se tiñen.

5 Etapa 5: Análisis: Finalmente, se analizan las placas usando un microscopio automatizado. Las perlas fluorescentes que se habían incluido en el recubrimiento de BSA sirven para detectar el fondo de los pocillos. Se toman fotografías de los núcleos teñidos al mismo nivel (0  $\mu\text{m}$ ), así como a 25 $\mu\text{m}$  y 50 $\mu\text{m}$  por encima.

Nota:

10 Para detectar posibles efectos tóxicos, todos los compuestos se evaluaron en paralelo en un ensayo de viabilidad. El ensayo de viabilidad se lleva a cabo en paralelo en células no expuestas a suero (como en el ensayo de la invasión) con respecto a células en condiciones de cultivo normales (FBS al 10 %).

Materiales:

15 Equipo general: Congelador (-20 °C), refrigerador (4 °C), máquina de hielo, baño de agua (37 °C), incubadora (37 °C /CO<sub>2</sub> al 5 %), campana de cultivo celular, vórtice, bomba de vacío, microscopio, celda Malasse, auxiliar Pipet, micropipetas (para pipetear 1 - 1000  $\mu\text{l}$ ), pipetas multicanal (para pipetear 20 - 200 $\mu\text{l}$ ), centrífuga de cultivo celular estándar, centrífuga refrigerada para placas de 96 pocillos

Productos consumibles generales: Placas de cultivo celular de 96 pocillos estériles (para el ensayo de viabilidad), tubos estériles (1,5 / 15 / 50ml), pipetas estériles (5 / 10 / 25ml), puntas de micropipeta estériles (para pipetear 1 - 1000  $\mu\text{l}$ ), pipetas Pasteur estériles, depósitos para reactivos estériles

20 Productos generales: PBS estéril, agua Milli-Q estéril, DMSO, FBS descomplementado (alícuotas congeladas), 0,1 N NaOH, 1 M Hepes, MEM sin suero (con no más de 1 mes), 2,5 x MEM sin suero (con no más de 1 mes), MEM con FBS al 10 % (con no más de un mes), tripsina al 0,25 % / disolución 1 mM EDTA, disolución de formaldehído al 37 %

Equipo específico:

lector de placa: Tecan Infinite F200

25 microscopio automatizado: Cellomics ArrayScan VTI HCS Reader

Productos consumibles específicos:

placas de 96 pocillos negras estériles (para el ensayo de invasión): Perkin Elmer ViewPlate-96 F TC, ref. 6005225

placas de polipropileno profundas de 96 pocillos estériles (para la preparación del fármaco): Starlab, ref. S1896-5110

Productos específicos:

30 colágeno de cola de rata, tipo 1: BD Biosciences, ref. 354236 (nota: cada lote nuevo se debe validar)

perlas rojas fluorescentes (diámetro de 1  $\mu\text{m}$ ): Invitrogen, ref. F13083

Y-27632 (disolución acuosa 5 mM): Calbiochem, ref. 688001 (en disolución) o 688000 (polvo seco)

BSA sin ácidos grasos (esterilizado por filtración disolución acuosa al 4 %): Sigma, ref. A8806 (polvo seco)

Tinción nuclear Hoechst 33342 (10 mg/ml): Invitrogen, ref. H3570

35 Reactivo MTS: Promega CellTiter 96® AQueous One Solution Reagent, ref. G3581

compuestos farmacológicos para evaluar: generalmente 25 o 50 mM en DMSO al 100 % (las alícuotas se almacenan a -20 °C, después a 4 °C durante un máx. de 3 meses)

Células MDA-MB231-luc-D3H2LN:

Límites para los cultivos celulares que se van a usar en los ensayos:

40 número de pasadas total: máx. 30

última pasada: entre 2 y 4 días antes, entre 1:3 y 1:20

densidad celular: entre 50 y 90 % (de manera óptima 70 %) (entre 1 y 2 x 10<sup>6</sup> células por placa de 100 mm)



## ES 2 736 198 T3

Procedimientos experimentales:

Consideraciones generales: Testigos y mapas de placa:

- 5 Ensayo de invasión: Testigo negativo: Ausencia de fármaco (solo DMSO a concentración equivalente). Testigo positivo: 10  $\mu$ M de Y-27632. Para evitar efectos de borde, solo se usan los 60 pocillos centrales B2 - G11; las líneas A y H, así como las columnas 1 y 12 permanecen libres. Cada fármaco se evalúa al menos por triplicado. Los testigos positivos y negativos deben evaluarse en triplicados dobles en diferentes posiciones en cada placa. Mapa de placa típico (- = testigo negativo, + = testigo positivo, 1 - 16 = 16 compuestos farmacológicos diferentes):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B		-	1	2	3	4	5	6	7	8	+	
C		-	1	2	3	4	5	6	7	8	+	
D		-	1	2	3	4	5	6	7	8	+	
E		+	9	10	11	12	13	14	15	16	-	
F		+	9	10	11	12	13	14	15	16	-	
G		+	9	10	11	12	13	14	15	16	-	
H												

- 10 Ensayos de viabilidad: Sin testigos adicionales. El ensayo de viabilidad MTS se basa en la detección colorimétrica de un producto generado mediante la actividad mitocondrial de las células. Cada fármaco se evalúa al menos por duplicado. Para detectar posibles interacciones directas con el sustrato del ensayo, cada fármaco también se evaluó en ausencia de células (señales de fondo). Mapa de placa típico (los testigos y compuestos farmacológicos como en el ensayo de invasión, líneas A - B y E - F: con células, líneas C - D y G - H: sin células; cada 1 placa con: 10 % frente a 0,025 % de FBS):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		-	1	2	3	4	5	6	7	8	+	
B		-	1	2	3	4	5	6	7	8	+	
C		-	1	2	3	4	5	6	7	8	+	
D		-	1	2	3	4	5	6	7	8	+	
E		+	9	10	11	12	13	14	15	16	-	
F		+	9	10	11	12	13	14	15	16	-	
G		+	9	10	11	12	13	14	15	16		
H		+	9	10	11	12	13	14	15	16		

- 15 Los volúmenes u otras cantidades indicados a continuación son necesarios para evaluar 16 compuestos farmacológicos en placa de 96 pocillos cada uno con 5 $\mu$ M (+ testigos) en un ensayo de invasión y cada ensayo de viabilidad con células no expuestas a suero frente a células en condiciones de cultivo normales según los mapas de placa indicados anteriormente. Según la cantidad de compuestos evaluados, se deberán adaptar los volúmenes y otras cantidades para evaluar más o menos compuestos o diferentes concentraciones.

- 20 Día 1: Preparación y tratamiento de las células (todas las etapas se llevan a cabo bajo una campana de cultivo celular):

Preparación de disoluciones de fármaco concentradas 100 x en DMSO al 10 %:

prepare DMSO al 10 % en PBS estéril: 1,8 ml de PBS estéril + 0,2 ml de DMSO

prepare 100  $\mu$ l/pocillo de DMSO al 10 % en PBS en 16 pocillos de una placa de polipropileno de 96 pocillos estéril

agregue a cada uno 1 o 2  $\mu$ l de las disoluciones concentradas de compuesto 50 o 25mM, respectivamente

- 25 mezcla al pipetear hacia arriba y abajo

Preparación de disoluciones de fármaco concentrado y testigo 4 x en DMSO al 0,4 % en MEM + FBS al 0,1 %:

## ES 2 736 198 T3

- prepare MEM + FBS al 0,1 %: 12ml MEM sin suero + 12µl FBS (alícuota recientemente descongelada)
- prepare 480 µl/pocillo de MEM + FBS al 0,1 % en 20 pocillos de una placa de polipropileno de 96 pocillos estéril profunda
- testigos negativos (sin fármaco): agregue a cada uno 20µl de DMSO al 10 % en PBS estéril
- 5 testigos positivos (Y-27632): agregue a cada uno 14 µl de PBS estéril + 2µl de DMSO + 4µl de 5 mM Y-27632 (alícuota recientemente descongelada)
- compuestos farmacológicos: agregue a cada uno 20 µl de disoluciones de fármaco concentradas 100 x en DMSO al 10 %
- mezcla al pipetear hacia arriba y abajo
- 10 almacene a RT hasta el uso
- Recubrir las placas para el ensayo de invasión:
- mezcle 9,5 ml de MEM sin suero + 0,5 ml de BSA al 4 % sin ácidos grasos + 1 µl de perlas fluorescentes sometidas a agitación vorticial (es decir, diluidas 1:10000), someta a vórtice, distribuya 100 µl/pocillo en la placa para el ensayo de invasión
- 15 centrifugue 30' con 1800 x g a 4 °C (p. ej., 3000 rpm en una centrífuga Jouan GR412)
- retire los sobrenadantes por aspiración
- Preparación de una suspensión celular 10 x 10<sup>6</sup> células/ml (durante la centrifugación de las placas):
- retire el medio, lave las células con ~ 10 ml/placa de PBS, agregue 1 ml/placa de tripsina al 0,25 % / 1mM EDTA
- incube 30 - 60 s a 37°C
- 20 agregue 5 - 10ml/placa de MEM precalentado + FBS al 10 %
- homogenice al pipetear hacia arriba y abajo usando un a pipeta de 10 ml, concentre todo
- cuenta las células usando una centrífuga de células Malassez 2 x 10<sup>6</sup> (o más) células durante 5' con 150 x g a RT (850 rpm en una centrífuga de cultivo celular estándar)
- 25 retire el sobrenadante, resuspenda el sedimento celular en 0,2 ml (o más, respectivamente) MEM sin suero, que proporciona 10 x 10<sup>6</sup> células/ml
- Preparación del ensayo de invasión (sobre hielo; iniciar durante la centrifugación de las células):
- mezcle sobre hielo en un tubo precongelado: ejemplo para una disolución concentrada de colágeno de 3,4 mg/ml; los volúmenes de colágeno y agua se deben adaptar según la concentración del concentrado de cada lote de colágeno:
- 30 2,8 ml de 2,5 x MEM
- 441 µl de agua
- 140 µl de 1 M Hepes
- 49 µl de 1 N NaOH
- 3,5 ml de disolución concentrada de colágeno 3,4 mg/ml (para proporcionar 1,7 mg/ml de colágeno en 7 ml)
- 35 homogenice al pipetear suavemente hacia arriba y abajo (mantenga sobre hielo)
- agregue 70 µl de la suspensión celular 10 x 10<sup>6</sup> células/ml, homogenice al pipetear suavemente hacia arriba y hacia abajo (proporciona 0,1 x 10<sup>6</sup> células/ml en 1,7 mg/ml de colágeno en 7ml de 1 x MEM + 20µM HEPES) (mantenga sobre hielo)
- 40 distribuya 100 µl/pocillo (es decir, 10000 células/pocillo) en los pocillos recubiertos de la placa para el ensayo de invasión (todo sobre hielo)
- centrifugue 5' con 200 x g a 4 °C (p. ej., 1000 rpm en una centrífuga Jouan GR412)

## ES 2 736 198 T3

- agregue 200  $\mu$ l/pocillo de PBS a todos los pocillos libres
- incube 30' a 37 °C / CO<sub>2</sub> al 5 % (solidificación del colágeno)
- Preparación del ensayo de viabilidad con células no expuestas a suero:
- 5 agregue 50  $\mu$ l de la suspensión celular 10 x 10<sup>6</sup> células/ml a 5 ml de MEM sin suero (proporciona 0,1 x 10<sup>6</sup> células/ml)
- distribuya 100  $\mu$ l/pocillo de esta suspensión (es decir, 10000 células/pocillo) o MEM sin suero sin células, respectivamente, en una placa de cultivo tisular estándar de 96 pocillos, según el mapa de placa indicado anteriormente
- agregue 200  $\mu$ l/pocillo de PBS a todos los pocillos libres
- 10 incube 30' a 37 °C / CO<sub>2</sub> al 5 %
- Preparación del ensayo de viabilidad con células en condiciones de cultivo normales:
- agregue 30  $\mu$ l de la suspensión celular 10 x 10<sup>6</sup> células/ml a 5 ml de MEM + FBS al 10 % (proporciona 0,06 x 10<sup>6</sup> células/ml)
- 15 distribuya 100  $\mu$ l/pocillo de esta suspensión (es decir, 6000 células/pocillo) o MEM + FBS al 10 % sin células, respectivamente, en una placa de cultivo tisular estándar de 96 pocillos, según el mapa de placa indicado anteriormente
- agregue 200  $\mu$ l/pocillo de PBS a todos los pocillos libres
- incube 30' a 37 °C / CO<sub>2</sub> al 5 %
- Tratamiento con los fármacos:
- 20 agregue a cada uno 33  $\mu$ l/pocillo de las disoluciones de fármaco concentradas 4 x en MEM + FBS al 0,1 % a los pocillos correspondientes en las tres placas, según los mapas de placa indicados anteriormente
- incube 24 h a 37 °C / CO<sub>2</sub> al 5 %
- Día 2: Adición de FBS para estimular la invasión:
- Observación microscopía después de 24 h de tratamiento:
- 25 examine las células de los ensayos de viabilidad
- Adición de FBS (bajo una campana de cultivo celular):
- prepare MEM + FBS al 5 %: 7,2 ml de MEM sin suero + 0,8 ml de FBS (alícuota recientemente descongelada o resto de la alícuota descongelada el día anterior si se mantiene a 4 °C)
- agregue 33  $\mu$ l/pocillo a todos los pocillos de los ensayos de invasión y viabilidad
- 30 incube 24 h a 37 °C / CO<sub>2</sub> al 5 %
- Día 3: Detención:
- Observación microscopía después de 48 h de tratamiento:
- examine las células de los ensayos de viabilidad
- Ensayos de viabilidad: Ensayo MTS:
- 35 agregar a cada uno 33  $\mu$ l/pocillo del reactivo MTS, incubar 2,5 h a 37 °C / CO<sub>2</sub> al 5 %, agitar y leer la absorbancia a 490 nm (proporcional a la viabilidad)
- calcular las señales corregidas por el fondo al restar las medias de las señales de fondo en ausencia de células de las señales correspondientes en presencia de células
- 40 normalizar las señales corregidas por el fondo con respecto a la señal media de los testigos negativos (sin fármaco) (por lo tanto, las viabilidades se expresan en "% de testigo")

## ES 2 736 198 T3

Ensayos de invasión: fijación y tinción (el formaldehído se debe manipular debajo de una campana de extracción):

preparar poco antes 1 µg/ml de Hoechst 33342 en formaldehído al 18,5 %: 5 ml de PBS (no necesariamente estéril) + 5 ml de formaldehído al 37 % + 1 µl de 10 mg/ml Hoechst 33342 (nota: para una placa un volumen pequeño sería suficiente, pero el volumen pipeteado mínimo no puede ser menor que 1µl)

- 5    agregue 50 µl/pocillo a todos los pocillos del ensayo de invasión (proporciona formaldehído al 4,3 % final)  
 selle con película negra (proporcionada con las placas)  
 incube al menos 7 h a RT

Día 3: 17 (mín. 7 h / máx. 2 semanas después fijación y tinción): Análisis del ensayo de invasión:

Lectura usando el Celloomics ArrayScan VTI HCS Reader:

- 10    BioApplication: SpotDetector.V3

Tipo de placa: Perkin Elmer 96 pocillos

Parámetros del protocolo de ensayo:

objetivo: 10 x (NA 0,45)

apótome: sí (corte óptico resultante: 11,7 µM)

- 15    campos por pocillo: 8

autofoco en cada campo

canal de autofocus: 1

canal 1 (autofoco encendido, y foto de las perlas fluorescentes en el fondo de los pocillos): filtro: XF93 - TRITC; tiempo de exposición: normalmente entre 0,002 y 0,01 s

- 20    canal 2 (foto de las células teñidas al mismo nivel que las perlas fluorescentes): filtro: XF100 - Hoechst; tiempo de exposición: normalmente entre 0,02 y 0,1 s; desviación z: 0 µM

canal 3 (foto de las células teñidas 25 µM por encima de las perlas fluorescentes): filtro: XF100 - Hoechst; tiempo de exposición: normalmente entre 0,02 y 0,1 s; desviación z: -25 µM

- 25    canal 4 (foto de las células fluorescentes 50 µM por encima de las perlas fluorescentes): filtro: XF100 - Hoechst; tiempo de exposición: normalmente entre 0,02 y 0,1 s; desviación z: -50 µM

identificación del objeto: método: umbral fijo: 100 – 32767		
parámetros de selección del objeto:	mín.	máx.
Área de mancha:	20	100000000000
Forma de mancha BFR:	0,2	1000
Forma de mancha BAR:	0	1000
Inten. promedio de mancha:	200	32767
Inten. total de mancha:	≤ 4000 (por lo tanto, no limitante)	100000000000
Inten. promedio diana:	0	32767
Inten. total diana:	0	100000000000

Análisis de los resultados del barrido usando vHCS Viewer:

exportar los resultados: para cada pocillo:

cantidad de campos válidos

- 30    cantidad de objetivo en cada campo válido en cada uno de los canales 2, 3 y 4 ("detalles de campo")

cantidades medias de objetivo por campo válido para cada pocillo, en cada uno de los canales 2, 3 y 4

excluir los pocillos con menos de 6 campos válidos por pocillo del análisis adicional

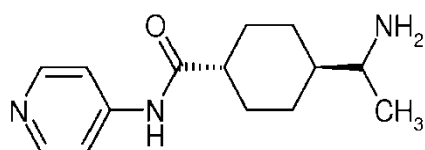
verificar visualmente todas las fotos para detectar cualquier problema evidente, tal como mal enfoque o estructura de colágeno obviamente no homogénea ("burbujas", ...), ...; en caso de problemas evidentes: documentar, después excluir los pocillos correspondientes del análisis adicional

5 Análisis adicional de los resultados del ensayo de invasión (usando p. ej., Excel):

para cada pocillo, calcular la distancia de invasión media de las células contadas:  $(25 \mu\text{m} \times \text{cantidad de células a } 25\mu\text{m} + 50\mu\text{m} \times \text{cantidad de células a } 50\mu\text{m}) / \text{suma de células a } 0, 25 \text{ y } 50\mu\text{m}$

para los cuatro parámetros (cantidad de células a 0  $\mu\text{m}$ , cantidad de células a 25  $\mu\text{m}$ , cantidad de células a 50  $\mu\text{m}$ , distancia de invasión media de las células contadas), calcular las medias, SD y CV de los replicados (n = 6 para los testigos; n = 3 para las muestras)

10 invalidar cualquier replicado con un CV  $\geq 50$  % (el compuesto se debe reevaluar o el ensayo se debe repetir si CV  $\geq 50$  % para el testigo negativo no tratado o el testigo positivo tratado con el compuesto Y-27632). Y27632 es un inhibidor selectivo de la proteína cinasa asociada a Rho p160ROCK de la siguiente fórmula



15 validar el ensayo solo si la distancia de invasión media de las células tratadas con 10  $\mu\text{M}$  de Y-27632 (testigo positivo) disminuye un  $\geq 40$  % en comparación con el testigo negativo no tratado

crear gráficas para los cuatro parámetros (cantidad de células a 0  $\mu\text{m}$ , cantidad de células a 25  $\mu\text{m}$ , cantidad de células a 50  $\mu\text{m}$ , distancia de invasión media de las células contadas)

#### Resultados

20 Efecto antiinvasivo de 5  $\mu\text{M}$  sobre células cancerosas de mama MDA-MB231 (efecto mayor en comparación con 10 $\mu\text{M}$  de compuesto de ref. Y-27632)

Compuesto (familia)	Invasión de células MDA MB231 con 5mM (efecto mayor del testigo positivo)
148 (Iee) (fuera de la invención)	0,54
109 (Ie) (fuera de la invención)	0,41
110 (Ie) (fuera de la invención)	0,64
112 (Ie) (fuera de la invención)	0,26
143 (Iq) (fuera de la invención)	0,8
144 (Iq) (fuera de la invención)	0,73
63 (Ia) (invención)	0,69
64 (Ia) (invención)	1,16
6 (Ia) (invención)	0,63
18 (Ia) (invención)	0,52
45 (Ia) (invención)	0,50
30 (invención) (Ia)	0,33
35 (invención) (Ia)	0,26
36 (invención) (Ia)	0,43
37 (invención) (Ia)	0,34
48 (invención) (Ia)	0,63
53 (invención) (Ia)	0,27

Compuesto (familia)	Invasión de células MDA MB231 con 5mM (efecto mayor del testigo positivo)
51 (invención) (Ia)	1,06
52 (invención) (Ia)	0,27
58 (invención) (Ia)	0,33
61 (invención) (Ia)	0,34
58 (invención) (Ia)	0,33
55 (invención) (Ia)	0,27
56 (invención) (Ia)	0,26

Los compuestos según la presente invención demuestran un efecto antiinvasivo predictivo de su actividad contra el cáncer.

5 Por lo tanto, el resultado de las pruebas que se llevaron a cabo con los compuestos descritos en la presente invención exhibe que dichos compuestos pueden ser útiles para inhibir, prevenir y/o tratar el cáncer. El siguiente tipo de cáncer se puede tratar más particularmente mediante los compuestos según la presente invención: cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de pulmón incluido cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama, 10 cáncer de vejiga, cáncer de vesícula, cáncer de tiroides, melanoma, cáncer de hígado, cáncer uterino/de cuello de útero, cáncer esofágico, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas y cáncer de estómago, etc.

Con este fin, una cantidad eficaz de dicho compuesto se puede administrar a un paciente que padece cáncer.

15 El presente texto también describe el uso de al menos un compuesto elegido entre un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) o (Iee) según se definieron anteriormente, y los compuestos (1) a (168) según se definieron anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de una composición farmacéutica prevista para el tratamiento del cáncer.

El presente texto también describe composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto elegido entre un compuesto nuevo de la fórmula (Iq) o (Iee) según se definieron anteriormente, y los compuestos (143), (144), (149), (166) y (167) según se definieron anteriormente o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de estos.

20 Por lo tanto, estas composiciones farmacéuticas contienen una cantidad eficaz de dicho compuesto, y uno o más excipientes farmacéuticos.

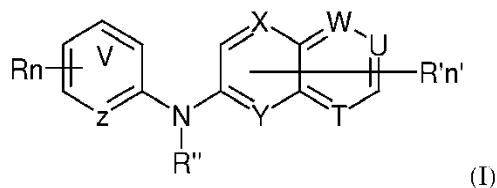
Los excipientes mencionados anteriormente se seleccionan según la forma de dosificación y el modo de administración deseado.

25 En este contexto, pueden estar presentes en cualquier forma farmacéutica que sea adecuada para la administración entérica o parenteral, en asociación con el excipiente adecuado, por ejemplo, en forma de un comprimido simple o recubierto, gelatina dura, cápsulas de cubierta blanda y otras cápsulas, supositorios, o bebibles, tales como suspensiones, jarabes, o disoluciones o suspensiones inyectables, en dosis que permiten la administración diaria de 0,1 a 1000 mg de sustancia activa.

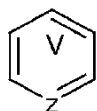
30 El presente texto también describe el uso de un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) o (Iee) según se definieron anteriormente, y los compuestos (1) a (168) según se definieron anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención para la fabricación de una composición farmacéutica prevista para inhibir, prevenir y/o tratar el cáncer.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde:



5

significa un anillo aromático en donde V es C,

R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo -CN, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un grupo fenoxi y un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dicho alquilo está opcionalmente monosustituido por un grupo hidroxilo,

10

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

n es 1, 2 o 3,

n' es 1 o 2,

R' es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un grupo morfolinilo o morfolino, un grupo N-metilpiperazinilo, un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y un grupo -CN,

15

R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

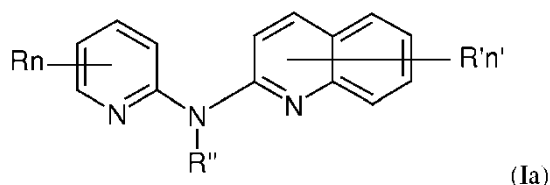
Z es N, V es C, Y es N, X es C, T es C, U es C y W es C,

o cualquiera de su sal farmacéuticamente aceptable,

20

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer, que es de fórmula (Ia)



en donde:

R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -CN, un grupo hidroxilo, un grupo -COOR<sub>1</sub>, un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

25

R'' es según se definió en la reivindicación 1 y, ventajosamente, un átomo de hidrógeno,

n es según se definió en la reivindicación 1 y, ventajosamente, es 1,

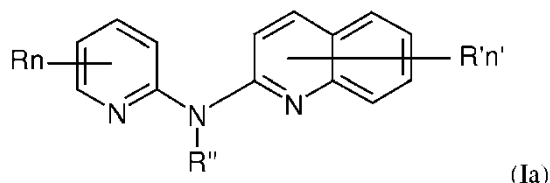
30

n' es según se definió en la reivindicación 1 y es ventajosamente 1,

R' es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -NO<sub>2</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
ni una de su sal farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer, que es de fórmula (Ia)



5 en donde:  
R independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo elegido entre un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo -CN, un grupo -COOR<sub>1</sub> y un grupo fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

10 R'' es según se definió en la reivindicación 1 y, más preferiblemente, es un átomo de hidrógeno,

n es según se definió en la reivindicación 1 y, más preferiblemente, es 1,

n' es según se definió en la reivindicación 1,

R' es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

ni una de su sal farmacéuticamente aceptable.

15 4. Un compuesto elegido entre:

- (1) (8-cloro-quinolin-2-il)-piridin-2-il-amina

- (2) ácido 2-(quinolin-2-ilamino)-isonicotínico

- (3) (4-metil-piridin-2-il)-quinolin-2-il-amina

- (4) piridin-2-il-quinolin-2-il-amina

20 - (5) ácido 2-(8-cloro-quinolin-2-ilamino)-isonicotínico

- (6) (8-cloro-quinolin-2-il)-(4-metil-piridin-2-il)-amina

- (7) 6-(quinolin-2-ilamino)-nicotinonitrilo

- (17) N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina

- (18) 8-cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina

25 - (19) 4-metil-N-(piridin-2-il)quinolin-2-amina

- (20) 4-metil-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina

- (21) 3-metil-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina

- (22) 3-metil-N-(piridin-2-il)quinolin-2-amina

- (23) 6-((4-metilquinolin-2-il)amino)nicotinonitrilo

30 - (24) 6-((3-metilquinolin-2-il)amino)nicotinonitrilo

- (25) 6-cloro-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina

- (26) 6-cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina

- (27) 4-metil-N-(5-nitropiridin-2-il)quinolin-2-amina



- (28) N-(3-nitropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (29) 8-cloro-N-(3-nitropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (30) 2-((4-metilquinolin-2-il)amino)nicotinonitrilo
- (31) N-(3-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 5 - (32) N-(5-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (33) 2-(quinolin-2-ilamino)isonicotinonitrilo
- (34) N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (35) 8-cloro-N-(3-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (36) 8-cloro-N-(5-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 10 - (37) 8-cloro-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (38) N-(3-metoxipiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (39) N-(5-nitropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (40) 6-((8-cloroquinolin-2-il)amino)nicotinonitrilo
- (41) N-(5-fluoropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 15 - (42) N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (43) 8-cloro-N-(5-fluoropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (44) ácido 2-((8-cloroquinolin-2-il)amino)nicotínico
- (45) 4-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (46) 3-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 20 - (47) cloruro de 5-ciano-2-(quinolin-2-ilamino)piridin-1-ilo
- (48) cloruro de 2-((8-cloroquinolin-2-il)amino)-4-metilpiridin-1-ilo
- (49) 8-cloro-N-(4-etilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (50) 8-cloro-N-(6-etilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (51) 8-cloro-N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 25 - (52) 6-((8-cloroquinolin-2-il)amino)-2-metilnicotinonitrilo
- (53) 8-cloro-N-(4-cloropiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (54) 8-metil-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (55) N-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-8-cloroquinolin-2-amina
- (56) 8-cloro-N-(3-etil-6-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- 30 - (57) 8-fluoro-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (58) 8-bromo-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
- (59) 6-(quinolin-2-ilamino)nicotinato de metilo
- (60) 6-[(8-cloroquinolin-2-il)amino]piridina-3-carboxilato de metilo
- (61) 6-[(3-metilquinolin-2-il)amino]piridina-3-carboxilato de metilo
- 35 - (62) 2-[(8-cloroquinolin-2-il)amino]piridina-3-carboxilato de metilo

- (63) 8-metoxi-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
  - (64) N-(4-metilpiridin-2-il)-5-nitroquinolin-2-amina
  - (65) 2-N-(4-metilpiridin-2-il)quinolina-2,8-diamina
  - (66) N-(4-metilpiridin-2-il)-5-aminoquinolin-2-amina
  - 5 - (67) 6-[(4-metilquinolin-2-il)amino]piridina-3-carboxilato de metilo
  - (68) 8-cloro-N-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]quinolin-2-amina
  - (69) 2-[(8-cloroquinolin-2-il)amino]piridin-3-ol
  - (70) 8-cloro-N-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]quinolin-2-amina
  - (71) 6-cloro-N-(5-fluoropiridin-2-il)quinolin-2-amina
  - 10 - (72) N-(6-etilpiridin-2-il)-3-metilquinolin-2-amina
  - (73) N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-metilquinolin-2-amina
  - (74) 3-metil-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]quinolin-2-amina
  - (150) N-(4-metilpiridin-2-il)-8-nitroquinolin-2-amina
  - (151) 6-cloro-N-(6-etilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
  - 15 - (152) 6-cloro-N-(5-metilpiridin-2-il)quinolin-2-amina
  - (153) 6-cloro-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]quinolin-2-amina
  - (154) N2-(8-cloroquinolin-2-il)-4-metilpiridina-2,3-diamina
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.

para su uso como un agente para la prevención, inhibición o tratamiento del cáncer.