

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 769 648**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 215/42 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2015 PCT/EP2015/056860**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15192981**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2015 E 15714185 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3154957**

(54) Título: **Nuevos compuestos como inhibidores duales de histona metiltransferasas y ADN metiltransferasas**

(30) Prioridad:

16.06.2014 EP 14382230

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

26.06.2020

(73) Titular/es:

**FUNDACION PARA LA INVESTIGACION MEDICA APlicada (100.0%)
Avda Pio XII, 55
31008 Pamplona (Navarra), ES**

(72) Inventor/es:

**AGUIRRE ENA, XABIER;
OYARZABAL SANTAMARINA, JULEN;
PRÓSPER CARDOSO, FELIPE;
RABAL GRACIA, MARIA OBDULIA;
RODRÍGUEZ MADOZ, JUAN ROBERTO y
SAN JOSÉ ENÉRIZ, EDURNE**

(74) Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 769 648 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

Nuevos compuestos como inhibidores duales de histona metiltransferasas y ADN metiltransferasas

- 5 La presente invención se refiere a derivados de 4-aminoquinolina, que son inhibidores duales de histona metiltransferasas y ADN metiltransferasas. También se refiere a composiciones farmacéuticas o veterinarias que los contienen, y a su uso en medicina, en particular como agentes anticancerígenos.

ANTECEDENTES EN LA TÉCNICA

10

- En los últimos años, se ha demostrado que el cáncer es una enfermedad genética y epigenética, donde las alteraciones epigenéticas y genéticas interactúan recíprocamente para impulsar el desarrollo del cáncer. Sin embargo, a diferencia de las mutaciones genéticas, los cambios epigenéticos son reversibles y, como tales, los fármacos que restablecen el equilibrio epigenético representan emocionantes objetivos terapéuticos potenciales para el cáncer. La epigenética se refiere a los cambios heredables en los patrones de expresión génica que ocurren independientemente de alteraciones en la secuencia primaria de ADN. Los principales mecanismos epigenéticos son la metilación del ADN y las modificaciones covalentes de histonas, que desempeñan papeles importantes en la regulación de la transcripción.

- 15 G9a, también conocido como EHMT2, es una histona metiltransferasa que mono y dimetila la lisina 9 de la histona H3 (H3K9me1 y H3K9me2, respectivamente).

- 20 La expresión de G9a es alta en muchos tipos de cáncer en comparación con el tejido normal. El análisis del transcriptoma del cáncer ha revelado una alta expresión en muchos tumores incluyendo hepatocelular, colon, próstata, pulmón y carcinomas de células de transición invasivas y en leucemia de linfocitos B linfocítica crónica. En varios pacientes con carcinoma de vejiga y pulmón humanos, la expresión de G9a está regulada positivamente (Shankar SR. et al., Epigenetics, 2013. 8(1): pág. 16-22). La supresión génica de G9a en las líneas celulares de cáncer de vejiga y pulmón causó supresión del crecimiento y apoptosis. Estudios en cáncer de próstata corroboran además su papel en la carcinogénesis, donde la regulación negativa de G9a causa alteración del centrosoma, inestabilidad cromosómica, inhibición del crecimiento celular y aumento de la senescencia celular en células cancerígenas. En cáncer de pulmón agresivo, los altos niveles de G9a correlacionan con mala pronóstico con aumento de migración celular e invasión *in vitro* y metástasis *in vivo*. G9a también se expresa positivamente en adenocarcinoma pancreático y la inhibición de G9a induce senescencia celular en este tipo de cáncer. En modelos de ratón de leucemia mieloide aguda, la pérdida de G9a retrasa significativamente el progreso de la enfermedad y reduce la frecuencia de células madre con leucemia.

- 25 30 35 40 45 50 55 60
- La metilación del ADN es una modificación epigenética que modula la expresión génica sin alterar la secuencia de bases del ADN y juega un papel crucial en el cáncer al silenciar los genes supresores de tumores. Las ADN metiltransferasas (DNMT) son las enzimas que catalizan la metilación del ADN. DNMT1 codifica la metiltransferasa de mantenimiento y DNMT3A y DNMT3B codifican metiltransferasa nueva.

- DNMT1 y DNMT3A/3B se sobreexpresan en diversos tipos de cáncer tales como mama, gástrico, páncreas, próstata, hepatocelular, ovario, renal, retinoblastoma, glioma o linfoma de linfocitos B macrocítico difuso. Zebularina, decitabina y azacitidina inhiben la proliferación celular e inducen apoptosis en leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma hepático, cáncer de pulmón, mama, gástrico o cervical entre otros (Vilas-Zornoza A. et al., PLoS ONE, 2011,6(2): p. e17012). Decitabina está aprobada en la actualidad para síndrome mielodisplásico por la Administración de alimentos y fármacos de Estados Unidos.

Sin embargo, se han realizado numerosos esfuerzos para desarrollar nuevos inhibidores no nucleósidos para superar los límites de estos azanucleósidos, tales como inestabilidad química e incorporación al ADN por actividad.

- Se ha descrito una serie de derivados de quinazolina como potentes inhibidores selectivos de G9a/GLP, tales como N-(1-bencil-4-piperidil)-6,7-dimetoxi-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)quinazolin-4-amina (también conocido como BIX01294), 2-ciclohexil-N-(1-isopropil-4-piperidil)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolin-4-amina (también conocido como UNC0638), y 2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-N-(1-isopropil-4-piperidil)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolin-4-amina (también conocido como UNC0642). Sin embargo, estas moléculas presentan actividad frente a DNMT a valores de IC_{50} micromolares elevados como máximo. Así, para el compuesto BIX01294 se ha informado una inhibición de $35 \pm 8\%$ frente a DNMT1 y una inhibición de $12 \pm 3\%$ frente a DNMT3A a $100 \mu M$, que correspondería a valores de $IC_{50} > 100 \mu M$ frente a DNMT1 y DNMT3A, respectivamente (Rotili D. et al., PLoS ONE, 2014. 9(5): p. E96941). Para el compuesto UNC0638 se ha informado un valor de IC_{50} de $107 \pm 6 \mu M$ frente a DNMT1 (Vedadi M. et al., Nat. Chem. Biol. 2011, 7, pág. 566-574), mientras que para el compuesto UNC0642, se ha descrito un valor *in vitro* de $IC_{50} > 50 \mu M$ frente a DNMT1 (Liu F. et al., J. Med. Chem. 2013, 56(21), pág. 8931-42).

- El documento WO2011054433 desvela derivados de hetarylaminooquinolina como inhibidores de la quinasa receptora TGF-beta que se pueden emplear para tratamiento de tumores. El documento WO2003055866 desvela compuestos derivados de quinazolina y quinolina como inhibidores de prolinopeptidasa, inductores de apoptosis y agentes de tratamiento de cáncer.

Todavía existe la necesidad de desarrollar compuestos que muestren una actividad mejorada en el tratamiento y/o prevención de cáncer.

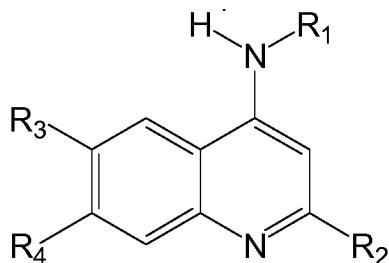
5 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Los inventores han descubierto nuevos compuestos que tienen un núcleo de 4-aminoquinolina que pueden inhibir tanto la histona metiltransferasa G9a como una o más ADN metiltransferasas (DNMT, incluyendo DNMT1, DNMT3A y/o DNMT3B) como se demuestra mediante los ejemplos de la invención. Por tanto estos compuestos son inhibidores 10 duales de G9a y DNMT y podrían ser útiles para el tratamiento y/o prevención de cáncer.

Respecto a su uso en cáncer, los compuestos de la invención tienen la ventaja de que se dirigen a dos dianas diferentes de las que, en ensayos *in vitro*, ensayos basados en células o en modelos animales, han probado ser útiles para el tratamiento de cáncer. El hecho de que los compuestos de la presente invención tienen un impacto en dos 15 eventos fisiopatológicos, puede conducir a un tratamiento más efectivo.

Un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o mezclas de los mismos, o bien del compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de sus sales farmacéutica o veterinariamente aceptables

20



(I)

en donde:

25 R₁ es Cy², o Z³ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy³;

en donde Cy² está opcionalmente sustituido con:

- 30 a) un Cy⁴; y/o
- b) uno o más sustituyentes R^b, y/o
- c) uno o más sustituyentes Z⁴ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy⁴;

en donde Cy⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b, y Z⁵ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b; y

- 35 35 en donde Cy³ está opcionalmente sustituido con:

- a) un Cy⁵; y/o
- b) uno o más sustituyentes R^b, y/o
- c) uno o más sustituyentes Z⁶ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy⁵;

en donde Cy⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b, y Z⁷ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b;

- 45 R₂ es un sistema anular conocido unido a la quinolina a través de un átomo de carbono y seleccionado entre el grupo que consiste en:

- (i) fenilo;
- (ii) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros;
- 50 (iii) fenilo condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;
- (iv) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico

saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;

(v) fenilo condensado a un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 14 miembros, en donde los anillos del anillo bicíclico están espiro-condensados; y

5 (vi) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros condensado a un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 14 miembros, en donde los anillos del anillo bicíclico están espiro-condensados;

en donde R₂ está opcionalmente sustituido con:

- 10 a) un Cy¹ o un Cy², y/o
 b) uno o más sustituyentes R^b, y/o
 c) uno o más sustituyentes Z¹ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy¹;

15 en donde Cy¹ o Cy² están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b, y Z² opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b;

20 R₃ se selecciona entre R^c, halógeno, -NO₂, -CN, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)NR^cR^c, -NR^cR^c, -NR^cC(O)R^c, -NR^cC(O)OR^c, -NR^cC(O)NR^cR^c, -NR^cS(O)₂R^c, -NR^cSO₂NR^cR^c, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -SO₂R^c, -SO₂(OR^c), -SO₂NR^cR^c, -SC(O)NR^cR^c, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^c, y -C(O)NR^cOR^c, y -C(O)NR^cSO₂R^c;

R₄ se selecciona entre -OR^a y -NR^aR^c;

25 cada R^a es independientemente Cy², o Z³ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy³;

en donde Cy² está opcionalmente sustituido con:

- 30 a) un Cy⁴; y/o
 b) uno o más sustituyentes R^b, y/o
 c) uno o más sustituyentes Z⁴ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy⁴;

en donde Cy⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b, y Z⁵ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b; y

35 en donde Cy³ está opcionalmente sustituido con:

- 40 a) un Cy⁵; y/o
 b) uno o más sustituyentes R^b, y/o
 c) uno o más sustituyentes Z⁶ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy⁵;

en donde Cy⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b, y Z⁷ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b;

45 cada R^b se selecciona independientemente entre halógeno, -NO₂, -CN, -OR^c, -OC(Y)R^c, -OC(Y)OR^c, -OC(Y)NR^cR^c, -NR^cR^c, -NR^cC(Y)R^c, -NR^cC(Y)OR^c, -NR^cC(Y)NR^cR^c, -NR^cS(O)₂R^c, -NR^cSO₂NR^cR^c, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -SO₂R^c, -SO₂(OR^c), -SO₂NR^cR^c, -SC(Y)NR^cR^c, -C(Y)R^c, -C(Y)OR^c, -C(Y)NR^cR^c, -C(Y)NR^cOR^c, y -C(O)NR^cSO₂R^c;

cada R^c es independientemente H o R^c;

50 cada R^c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), cadena de hidrocarburo(C₂-C₆) que tiene uno o más dobles enlaces y uno o más triples enlaces, y anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros, en donde cada R^c está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

55 Y es O, S o NR^c;

60 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆ y Z₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₁₂), alquenilo(C₂-C₁₂), alquinilo(C₂-C₁₂), y cadena de hidrocarburo(C₂-C₆) que tiene uno o más dobles enlaces y uno o más triples enlaces;

65 Cy¹, Cy⁴ y Cy⁵ son independientemente un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo; anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado; y anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros;

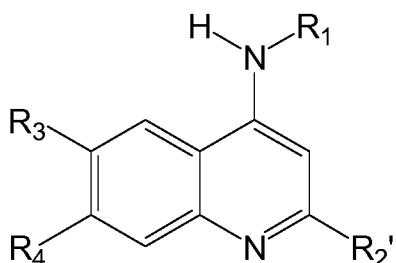
Cy² y Cy³ son independientemente un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo; anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros; anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado; y anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros, que está condensado, condensado con puente o espiro-condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;

Cy^{2'} y Cy^{3'} son independientemente un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado; y un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros, que está condensado, condensado con puente o espiro-condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;

en donde en los anillos carbocíclicos todos los miembros del anillo son átomos de carbono; y en los anillos heterocíclicos y heteroaromáticos uno o más miembros del anillo se seleccionan entre N, O y S; y en donde en todos los anillos saturados o parcialmente insaturados uno o dos miembros de los anillos son opcionalmente C(O) y/o C(NH) y/o C[Nalquil(C₁-C₄)].

Un segundo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero del compuesto de fórmula (I) o de su sal farmacéutica o veterinariamente aceptable, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables.

Un tercero aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I'), o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o mezclas de los mismos, o bien del compuesto de fórmula (I') o de cualquiera de sus sales farmacéutica o veterinariamente aceptables



para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer mediado por la inhibición de histona metiltransferasa G9a y de una o más DNMT seleccionadas entre el grupo que consiste en DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, en donde:

R₁ es Cy², o Z³ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^{3'};

en donde Cy^{2'} está opcionalmente sustituido con:

- a) un Cy⁴; y/o
- b) uno o más sustituyentes R^b, y/o
- c) uno o más sustituyentes Z⁴ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy⁴;

en donde Cy⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b, y Z⁵ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b; y

en donde Cy^{3'} está opcionalmente sustituido con:

- a) un Cy⁵; y/o
- b) uno o más sustituyentes R^b, y/o
- c) uno o más sustituyentes Z⁶ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy⁵;

en donde Cy⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b, y Z⁷ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b;

R_2' está unido a la quinolina a través de un átomo de carbono y se selecciona entre el grupo que consiste en Cy^6 , y Z^8 ; en donde cada Z^8 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^7 ;

en donde Cy^6 está opcionalmente sustituido con:

- 5 a) un Cy^1 o un Cy^2 , y/o
b) uno o más sustituyentes R^b , y/o
c) uno o más sustituyentes Z^1 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^1 ;

10 en donde Cy^1 o Cy^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b , y Z^2 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b ;

en donde Cy^7 está opcionalmente sustituido con:

- 15 a) un Cy^8 ; y/o
b) uno o más sustituyentes R^b , y/o
c) uno o más sustituyentes Z^9 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^8 ;

20 en donde Cy^8 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b , y Z^{10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b ;

25 R_3 se selecciona entre H, R^c , halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-NR^cC(O)R^c$, $-NR^cC(O)OR^c$, $-NR^cC(O)NR^cR^c$, $-NR^cS(O)_2R^c$, $-NR^cSO_2NR^cR^c$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2(OR^c)$, $-SO_2NR^cR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, y $-C(O)NR^cOR^c$, y $-C(O)NR^cSO_2R^c$;

R_4 se selecciona entre $-OR^a$ y $-NR^aR^c$;

30 cada R^a es independientemente Cy^2 , o Z^3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^3 ; en donde Cy^2 está opcionalmente sustituido con:

- 35 a) un Cy^4 ; y/o
b) uno o más sustituyentes R^b , y/o
c) uno o más sustituyentes Z^4 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^4 ;

35 en donde Cy^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b , y Z^5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b ;

en donde Cy^3 está opcionalmente sustituido con:

- 40 a) un Cy^5 ; y/o
b) uno o más sustituyentes R^b , y/o
c) uno o más sustituyentes Z^6 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^5 ;

45 en donde Cy^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b , y Z^7 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b ;

50 cada R^b se selecciona independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^c$, $-OC(Y)R^c$, $-OC(Y)OR^c$, $-OC(Y)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-NR^cC(Y)R^c$, $-NR^cC(Y)OR^c$, $-NR^cC(Y)NR^cR^c$, $-NR^cS(O)_2R^c$, $-NR^cSO_2NR^cR^c$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2(OR^c)$, $-SO_2NR^cR^c$, $-SC(Y)NR^cR^c$, $-C(Y)R^c$, $-C(Y)OR^c$, $-C(Y)NR^cR^c$, $-C(Y)NR^cOR^c$, y $-C(O)NR^cSO_2R^c$;

cada R^c es independientemente H o R^c ;

55 cada R^c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), cadena de hidrocarburo(C_2-C_6) que tiene uno o más dobles enlaces y uno o más triples enlaces, y anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros, en donde cada R^c está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

60 Y es O, S o NR^c ;

65 $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6, Z^7, Z^8, Z^9$ y Z^{10} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C_1-C_{12}), alquenilo(C_2-C_{12}), alquinilo(C_2-C_{12}), y cadena de hidrocarburo(C_2-C_6) que tiene uno o más dobles enlaces y uno o más triples enlaces;

Cy¹, Cy⁴, Cy⁵ y Cy⁸ son independientemente un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo; anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado; y anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros;

5 Cy², Cy³ y Cy⁷ son independientemente un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo; anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros; anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado; y anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros, que está condensado, condensado con puente o espiro-condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;

10 Cy² y Cy³ son independientemente un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado; y un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros, que está condensado, condensado con puente o espiro-condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;

15 Cy⁶ es un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 20 (i) fenilo;
 (ii) anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros;
 (iii) anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado;
 (iv) anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclicos saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7
 25 miembros, que está condensado, condensado con puente o espiro-condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;
 (v) fenilo condensado a un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 14 miembros, en donde los anillos del anillo bicíclico están espiro-condensados; y
 30 (vi) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros condensado a un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 14 miembros, en donde los anillos del anillo bicíclico están espiro-condensados;

en donde en los anillos carbocíclicos todos los miembros del anillo son átomos de carbono; y en los anillos heterocíclicos y heteroaromáticos uno o más miembros del anillo se seleccionan entre N, O y S; y en donde en 35 todos los anillos saturados o parcialmente insaturados uno o dos miembros de los anillos son opcionalmente C(O) y/o C(NH) y/o C[Nalquil(C₁-C₄)].

Así, el tercer aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I') como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de cáncer; y también puede 40 formularse como un método para el tratamiento y/o prevención de cáncer, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I') definido previamente, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o mezclas de los mismos, o bien del compuesto de fórmula (I') o de cualquiera de sus sales farmacéutica o veterinariamente aceptables, y uno o más excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables, en un sujeto con necesidad del mismo, incluyendo un ser humano.

45 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 representa la curva de supervivencia en ratones tratados con el compuesto 3-04 (línea discontinua) y en grupos de control (línea continua) en un modelo en ratón de B-ALL humana. El eje Y corresponde a la probabilidad de 50 supervivencia (SP)%. El eje X corresponde a los días (T: tiempo) después de la inoculación de células tumorales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Todos los términos como se usan en la presente solicitud, a menos que se indique lo contrario, se entenderán en su 55 significado habitual, como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas para determinados términos como se usan en la presente solicitud son las que se establecen a continuación y tienen por objeto aplicarse de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición expresamente establecida proporcione una definición más amplia.

60 La expresión sistema anular "carbocíclico" se refiere a un sistema anular conocido en donde todos los miembros del anillo contienen átomos de carbono. La expresión sistema anular "heterocíclico" se refiere a un sistema anular conocido en donde uno o más de los miembros del anillo, preferentemente 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo, se seleccionan entre NH, N, O y S, cuando sea químicamente posible. El resto de los miembros de anillo del anillo heterocíclico se seleccionan independientemente entre C, CH, CH₂, O, N, NH, y S. A menos que se especifique de 65 otro modo, el sistema anular "heterocíclico" puede estar unido al resto de la molécula a través de un átomo de C o N

del sistema anular. Tanto los anillos carbocíclicos como los heterocíclicos pueden estar saturados o parcialmente insaturados, y pueden estar no sustituidos o sustituidos como se describe en este documento, ubicándose los sustituyentes en cualquier posición disponible.

- 5 Para los fines de la presente invención, en anillos "condensados" la condensación ocurre a través de un enlace que es común a dos anillos adyacentes; en anillos "condensados con puente" la condensación ocurre a través de una secuencia de átomos (cabeza de puente) que es común a dos anillos; y en anillos "espiro-condensados", la condensación ocurre a través de un solo átomo (átomo espiránico), preferentemente un átomo de carbono, que es común dos anillos adyacentes (incluyendo anillos con puente).

10

- La expresión anillo "heteroaromático" se refiere a un sistema anular aromático conocido, en donde uno o más de los miembros de anillo, preferentemente 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo, se seleccionan entre NH, N, O y S, cuando sea químicamente posible. Los miembros de anillo restantes del anillo heteroaromático se seleccionan independientemente entre C, CH, O, N, NH, y S. El anillo heteroaromático puede estar no sustituido o sustituido como

15 se describe en este documento, ubicándose los sustituyentes en cualquier posición disponible.

La presente invención también incluye las formas tautómicas de los compuestos de fórmula (I) o (I'). La expresión "isómeros tautómicos" significa isómeros, cuyas estructuras difieren en la posición de un átomo, generalmente un átomo de hidrógeno, y de uno o más enlaces múltiples, y que son capaces de convertirse fácil y reversiblemente entre 20 sí. Los tautómeros se usan indistintamente en la presente solicitud. Así, como ejemplo, un grupo hidroxifenilo ha de considerarse equivalente a su forma tautomérica: ciclohexa-2,4-dienona.

La expresión "sistema anular conocido", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo que es químicamente factible y es conocido en la técnica y, por tanto, tiene por objeto excluir aquellos sistemas de anillo 25 que no son químicamente posibles.

Para los fines de la presente invención, en todos los anillos saturados o parcialmente insaturados, uno o dos miembros de los anillos son opcionalmente C(O) y/o C(NH) y/o C[Nalquil(C₁-C₄)].

- 30 El término alquilo(C₁-C_n) se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada saturada que contiene de 1 a n átomos de carbono y solo enlaces sencillos. El término alquenilo(C₂-C_n) se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada insaturada que comprende de 2 a n átomos de carbono y al menos uno o más dobles enlaces. El término alquinilo(C₂-C_n) se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada saturada que comprende de 2 a n átomos de carbono y al menos uno o más triples enlaces. Para los fines de la invención, la cadena de hidrocarburo(C₂-C_n) que 35 tiene uno o más dobles enlaces y uno o más triples enlaces es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a n átomos de carbono. Además, en cualquiera de las cadenas de hidrocarburo definidas anteriormente, uno o dos miembros de cadena seleccionados entre CH₂ o CH pueden estar opcionalmente reemplazados por miembros de cadena seleccionados independientemente entre N, NR, O, C(O), C(O)NR, NRC(O) y S; en donde R es H o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

40

Un sustituyente halógeno significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

En las realizaciones de la invención que se refieren a los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I'), donde la sustitución o no sustitución de cierto grupo no se especifica, por ejemplo indicando cierta sustitución para ese grupo o indicando 45 que el grupo está no sustituido, se ha de entender que la posible sustitución de este grupo es como en la definición de la fórmula (I) o fórmula (I'). Además, la expresión "sustituido como se define en este documento", "sustituido como se ha definido previamente" o cualquier expresión equivalente se ha de entender que la posible sustitución de este grupo es como en la definición de la fórmula (I) o fórmula (I').

- 50 "Grupo protector" (PG) se refiere a una agrupación de átomos que cuando está unida a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene esa actividad.

La expresión "sustituido con uno o más" significa que un grupo puede estar sustituido con uno o más, preferentemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, siempre que este grupo tenga suficientes posiciones susceptibles de sustituirse.

55

Para los fines de la invención, temperatura ambiente es 20-25 °C.

En algunas de las realizaciones relacionadas con compuestos de fórmula (I'), el compuesto de la invención es distinto del listado en la Tabla 1:

60

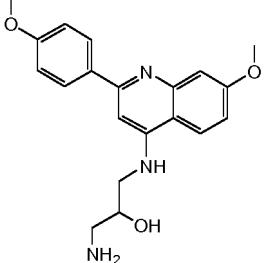
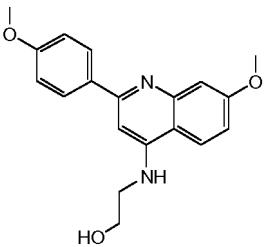
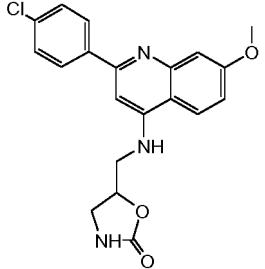
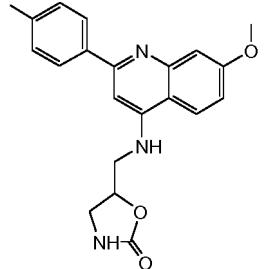
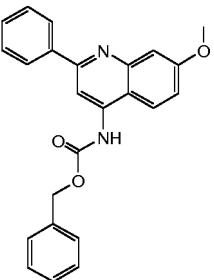
Tabla 1

Comp. Número	Nombre del compuesto (número de registro CAS)	Fórmula química	Referencias bibliográficas
1	2-[(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)amino]etanol (1350414-85-5) y su sal de clorhidrato (1350053-59-6)		Sin referencias
3	1-[[2-(4-clorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]-3-(metilamino)propan-2-ol (781604-61-3) y su sal de clorhidrato (332181-22-3)		Ejemplo 79 del documento EP 1088818 A1 (como sal de clorhidrato: 332181-22-3)
4	2-[[2-(4-clorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]etanol (774528-48-2) y su sal de clorhidrato (332180-80-0)		Ejemplo 37 del documento EP 1088818 A1 (como sal de clorhidrato: 332180-80-0)
5	1-amino-3-[(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)amino]propan-2-ol (773045-20-8) y su sal de clorhidrato (332180-70-8)		Ejemplo 29 del documento EP 1088818 A1 (como sal de clorhidrato: 332180-70-8)
6	2-[[2-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]etanol (765889-92-7) y su sal de clorhidrato (332180-84-4)		Ejemplo 41 del documento EP 1088818 A1 (como sal de clorhidrato: 332180-84-4)
7	(2S)-1-[(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)amino]propan-2-ol (763073-54-7) y su sal de clorhidrato (332180-74-2)		Ejemplo 33 del documento EP 1088818 A1 (como sal de clorhidrato: 332180-74-2)

(continuación)

Comp. Número	Nombre del compuesto (número de registro CAS)	Fórmula química	Referencias bibliográficas
8	1-[[7-metoxi-2-(p-tolil)-4-quinolil] amino]-3-(metilamino)propan-2-ol (762230-60-4) y su sal de clorhidrato (332181-21-2)		Ejemplo 78 del documento EP 1088818 A1 (como sal de clorhidrato: 332181-21-2)
9	1-amino-3-[[2-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]propan-2-ol (755743-60-3) y su sal de clorhidrato (332180-85-5)		Ejemplo 42 del documento EP 1088818 A1 (como sal de clorhidrato: 332180-85-5)
10	2-[[7-metoxi-2-(p-tolil)-4-quinolil] amino]etanol (733730-71-7) y su sal de clorhidrato (332180-65-1)		Ejemplo 24 del documento EP 1088818 A1 (como sal de clorhidrato: 332180-65-1)
11	3-[(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil) amino]-propano-1,2-diol (725683-84-1) y su sal de clorhidrato (332180-77-5)		Ejemplo 35 del documento EP 1088818 A1 (como sal de clorhidrato: 332180-77-5)
12	1-amino-3-[[2-(4-clorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]propan-2-ol (332182-30-6) y su sal de clorhidrato (332180-64-0)		Ejemplo 23 del documento EP 1088818 A1 (como sal de clorhidrato: 332180-64-0)
13	1-amino-3-[[7-metoxi-2-(p-tolil)-4-quinolil]amino]propan-2-ol (332182-07-7) y su sal de clorhidrato (332180-53-7)		Ejemplo 13 del documento EP 1088818 A1 (como sal de clorhidrato: 332180-53-7)

(continuación)

Comp. Número	Nombre del compuesto (número de registro CAS)	Fórmula química	Referencias bibliográficas
14	1-amino-3-[[7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4-quinolil]amino]propan-2-ol (332182-06-6) y su sal de clorhidrato (332180-52-6)		Ejemplo 12 del documento EP 1088818 A1 (como sal de clorhidrato: 332180-52-6)
15	2-[[7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4-quinolil]amino]etanol (332182-05-5) y su sal de clorhidrato (332180-51-5)		Ejemplo 11 del documento EP 1088818 A1 (como sal de clorhidrato: 332180-51-5)
16	5-[[[2-(4-clorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]metil]oxazolidin-2-ona (332181-49-4)		Ejemplo 106 del documento EP 1088818 A1
17	5-[[[7-metoxi-2-(p-tolil)-4-quinolil]amino]metil]oxazolidin-2-ona (332181-48-3)		Ejemplo 105 del documento EP 1088818 A1
18	Bencil-N-(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)-carbamato (189815-96-1)		Compuesto 37 de Giardina G. et al., Journal of Medicinal Chemistry 1997, 40(12), 1794-1807

(continuación)

Comp. Número	Nombre del compuesto (número de registro CAS)	Fórmula química	Referencias bibliográficas
20	N ¹ ,N ¹ -diethyl-N ⁴ -(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)pentano-1,4-diamina (47632-17-7) y su sal de trifosfato (5431-09-4)		Producto n.º 21 de Drake N. et al., Journal of the American Chemical Society 1946, 68, 12 08-13.

Como se puede ver en la tabla anterior, los compuestos citados son productos comerciales sin referencias bibliográficas asociadas o se describen en las referencias EP1088818 A1 (bloqueadores selectivos de los subtipos de receptores NMDA(N-metil-D-aspartato)); Giardina G. et al., "Discovery of a Novel Class of Selective Non-Peptide

5 Antagonists for the Human Neurokinin-3 Receptor 1. Identification of the 4-Quinolinecarboxamide Framework", Journal of Medicinal Chemistry 1997, 40(12), 1794-1807; y Drake N. et al., "Synthetic Antimalarials. The Preparation of Certain 4-Aminoquinolines", Journal of the American Chemical Society 1946, 68, 1208-13. Ninguno de estos documentos describe la capacidad de estos compuestos para inhibir tanto la histona metiltransferasa G9a como las ADN metiltransferasas (DNMT1,DNMT3A o DNMT3B), ni su uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer.

10

No hay limitación sobre el tipo de sal de los compuestos de la invención que se puede usar, siempre que estos sean farmacéutica o veterinariamente aceptables cuando se usan con fines terapéuticos. La expresión "sales farmacéutica o veterinariamente aceptables", incluye sales utilizadas habitualmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres.

15

La preparación de sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (I') puede realizarse por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse a partir del compuesto precursor, que contiene un resto básico o ácido, por métodos químicos convencionales. En general, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad

20 estequiométrica de la base o ácido farmacéutica o veterinariamente aceptable en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ellos. Los compuestos de fórmula (I) de fórmula (I') y sus sales pueden diferir en algunas propiedades físicas pero son equivalentes para los fines de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos sin solvatación o como solvatos 25 (por ejemplo, hidratos) y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación generalmente son conocidos en la técnica. En general, las formas solvatadas con disolventes farmacéutica o veterinariamente aceptables tales como agua, etanol y similares son equivalentes a la forma no solvatada para los fines de la invención.

30 Algunos compuestos de la invención pueden tener centros quirales que pueden dar lugar a varios estereoisómeros. Como se usa en este documento, el término "estereoisómero" se refiere a todos los isómeros de compuestos individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. El término estereoisómero incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros), mezclas de isómeros de imagen especular (racematos, mezclas racémicas), isómeros geométricos (cis/trans o syn/anti o E/Z), e isómeros de compuestos con más de un centro quiral 35 que no son imágenes especulares entre sí (diaestereoisómeros). La presente invención se refiere a cada uno de estos estereoisómeros y también a sus mezclas.

Los diaestereoisómeros y enantiómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía o cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden resolverse mediante técnicas estándar de 40 resolución óptica para dar isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede realizarse en cualquier intermediario sintético quiral o en compuestos de la invención. Los isómeros ópticamente puros también pueden obtenerse individualmente mediante síntesis enantioespecífica.

En todas las realizaciones de la invención referidas a los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I'), las sales 45 farmacéuticamente aceptables de los mismos y los estereoisómeros de cualquiera de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') o de cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables siempre se contemplan incluso si no se menciona específicamente.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones 50 descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como

se ha descrito previamente, en donde R₂ es distinto de fenilo no sustituido, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 2-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo y 4-metoxifenilo.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones 5 descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, en donde R₃ se selecciona entre halógeno, -CN y -OR^c, más particularmente, R₃ se selecciona entre halógeno y -OR^c.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones 10 descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, en donde R₃ es -OR^c; más particularmente, R^c es H o R^c; en donde R^c es alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones 15 descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, en donde R₄ es OR^a. Más particularmente, R^a en R₄ es Z³ opcionalmente sustituido como se ha definido previamente.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones 20 descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, en donde R₄ es OR^a con la condición de que R^a contiene al menos un átomo de nitrógeno.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones 25 descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, en donde R₄ es OCy² u OZ³ como se ha definido previamente, en donde Cy² está opcionalmente sustituido como se ha definido previamente y Z³ está sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy³, como se ha definido previamente. Más particularmente, R₄ es OCy² como se ha definido previamente o R₄ es OZ³, en donde Z³ es alquilo(C₁-C₆) sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy³, como se ha definido previamente. Aún más particularmente, R₄ es OCy² como se ha definido previamente o R₄ es OZ³, en donde Z³ es 30 alquilo(C₁-C₆) sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy³, como se ha definido previamente con la condición de que Z³ contiene al menos un átomo de nitrógeno.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como 35 se ha descrito previamente, en donde R₂ es un sistema anular conocido unido a la quinolina a través de un átomo de carbono y seleccionado entre el grupo que consiste en:

- (i) fenilo;
- (ii) fenilo condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o 40 aromático de 3 a 7 miembros;
- (iii) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros; y
- (iv) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;

45 en donde R₂ está opcionalmente sustituido como se ha definido previamente.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como 50 se ha descrito previamente, en donde R₂ está unido a la quinolina a través de un átomo de carbono y es fenilo o anillo monocíclico heteroaromático de 5 a 6 miembros, estando ambos grupos opcionalmente sustituidos como se ha definido previamente. Más particularmente, R₂ es anillo monocíclico heteroaromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido como se ha definido previamente, aún más particularmente, R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en 2-tiофено, 2-pirrol, 3-pirrol, 2-furano y 3-furano.

55 Como se ha mencionado anteriormente la invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I'), o sus sales, o sus estereoisómeros o mezclas, del compuesto de fórmula (I') o de sus sales para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer mediado por inhibición de histona metiltransferasa G9a y de una o más DNMT seleccionadas entre el grupo que consiste en DNMT1, DNMT3A y DNMT3B.

60 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere al compuesto de fórmula (I') para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer mediado por inhibición de histona metiltransferasa G9a y de una o más DNMT seleccionadas entre el grupo que consiste en DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, en donde R_{2'} está unido a la quinolina a través de un átomo de carbono y es Cy⁶, y Cy⁶ es un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo 65 que consiste en:

- (i) fenilo;
- (ii) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros;
- (iii) fenilo condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;
- (iv) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;
- (v) fenilo condensado a un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 14 miembros, en donde los anillos del anillo bicíclico están espiro-condensados; y
- (vi) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros condensado a un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 14 miembros, en donde los anillos del anillo bicíclico están espiro-condensados;

en donde R_{2'} está opcionalmente sustituido como se ha definido previamente; con la condición de que el compuesto de fórmula (I') sea distinto de los listados en la tabla 1.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere al compuesto de fórmula (I') para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer mediado por inhibición de histona metiltransferasa G9a y de una o más DNMT seleccionadas entre el grupo que consiste en DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, en donde R_{2'} es distinto de fenilo no sustituido, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 2-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo y 4-metoxifenilo.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere al compuesto de fórmula (I') para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer mediado por inhibición de histona metiltransferasa G9a y de una o más DNMT seleccionadas entre el grupo que consiste en DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, en donde R₃ se selecciona entre halógeno, -CN y -OR^c; más particularmente, R₃ se selecciona entre halógeno y -OR^c.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere al compuesto de fórmula (I') para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer mediado por inhibición de histona metiltransferasa G9a y de una o más DNMT seleccionadas entre el grupo que consiste en DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, en donde R₃ es -OR^c; más particularmente, R^c es H o R^c; en donde R^c es alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere al compuesto de fórmula (I') para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer mediado por inhibición de histona metiltransferasa G9a y de una o más DNMT seleccionadas entre el grupo que consiste en DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, en donde R₄ es OR^a. Más particularmente, R^a en R₄ es Z³ opcionalmente sustituido como se ha definido previamente.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere al compuesto de fórmula (I') para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer mediado por inhibición de histona metiltransferasa G9a y de una o más DNMT seleccionadas entre el grupo que consiste en DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, en donde R₄ es OR^a con la condición de que R^a contiene al menos un átomo de nitrógeno.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere al compuesto de fórmula (I') para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer mediado por inhibición de histona metiltransferasa G9a y de una o más DNMT seleccionadas entre el grupo que consiste en DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, en donde R₄ es OCy² u OZ³ como se ha definido previamente, en donde Cy² está opcionalmente sustituido como se ha definido previamente y Z³ está sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy³, como se ha definido previamente. Más particularmente, R₄ es OCy² como se ha definido previamente o R₄ es OZ³, en donde Z³ es alquilo(C₁-C₆) sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy³, como se ha definido previamente. Aún más particularmente, R₄ es OCy² como se ha definido previamente o R₄ es OZ³, en donde Z³ es alquilo(C₁-C₆) sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy³, como se ha definido previamente con la condición de que Z³ contiene al menos un átomo de nitrógeno.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere al compuesto de fórmula (I') para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer mediado por inhibición de histona metiltransferasa G9a y de una o más DNMT seleccionadas entre el grupo que consiste en DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, en donde R_{2'} está unido a la quinolina a través de un átomo de carbono y es Cy⁶, y Cy⁶ es un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en:

- (i) fenilo;
- (ii) fenilo condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o

aromático de 3 a 7 miembros;

(iii) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros; y

(iv) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;

5

en donde R_{2'} está opcionalmente sustituido como se ha definido previamente.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere al compuesto de fórmula (I') para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer mediado por inhibición de histona metiltransferasa G9a y de una o más DNMT seleccionadas entre el grupo que consiste en DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, en donde R_{2'} está unido a la quinolina a través de un átomo de carbono y es fenilo o anillo monocíclico heteroaromático de 5 a 6 miembros, estando ambos grupos opcionalmente sustituidos como se ha definido previamente. Más particularmente, R_{2'} es anillo monocíclico heteroaromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido como se ha definido previamente, aún más particularmente, R_{2'} se selecciona entre el grupo que consiste en 2-tiофено, 2-pirrol, 3-pirrol, 2-furano y 3-furano.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, en el compuesto de fórmula (I) o (I') como se ha descrito previamente:

20

- a) Cy^{2'} y Cy^{3'} en R₁ son independientemente un sistema anular conocido seleccionado entre un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado; y un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros, que está condensado, condensado con puente o espiro-condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros; y
- b) R₂ o R_{2'} está unido a la quinolina a través de un átomo de carbono y es fenilo o anillo monocíclico heteroaromático de 5 a 6 miembros; más particularmente, R₂ o R_{2'} es anillo monocíclico heteroaromático de 5 a 6 miembros unido a la quinolina a través de un átomo de carbono y opcionalmente sustituido como se ha definido previamente; e incluso más particularmente, R₂ o R_{2'} se selecciona entre el grupo que consiste en 2-tiофено, 2-pirrol, 3-pirrol, 2-furano y 3-furano.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, en el compuesto de fórmula (I) o (I') como se ha descrito previamente:

35

- a) Cy² y Cy³ en R₁ son independientemente un sistema anular conocido seleccionado entre un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado; y un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros, que está condensado, condensado con puente o espiro-condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros; y
- b) R₄ es OR^a con la condición de que R^a contiene al menos un átomo de nitrógeno, o como alternativa R₄ es OCy² u OZ³ como se ha definido previamente, en donde Cy² está opcionalmente sustituido como se ha definido previamente y Z³ está sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy³, como se ha definido previamente. Más particularmente, R₄ es OCy² como se ha definido previamente o R₄ es OZ³,

45

en donde Z³ es alquilo(C₁-C₆) sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy³, como se ha definido previamente. Aún más particularmente, R₄ es OCy² como se ha definido previamente o R₄ es OZ³, en donde Z³ es alquilo(C₁-C₆) sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy³, como se ha definido previamente con la condición de que Z³ contiene al menos un átomo de nitrógeno.

50

Además, todas las realizaciones de la invención referentes a los compuestos de fórmula (I) también se aplican al compuesto de fórmula (I') cuando se usa en el tratamiento y/o prevención de cáncer.

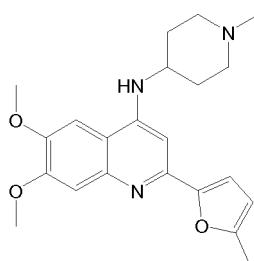
También forma parte de la invención una célula madre mesenquimal pretratada con un compuesto de fórmula (I'), o sus sales, o sus estereoisómeros o mezclas, del compuesto de fórmula (I') o de sus sales, para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con inmunidad. Alternativamente, este aspecto puede formularse como el uso de una célula madre mesenquimal pretratada con un compuesto de fórmula (I'), o sus sales, o sus estereoisómeros o mezclas, del compuesto de fórmula (I') o de sus sales, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con inmunidad; y también puede formularse como un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con inmunidad, que comprende administrar una cantidad efectiva de una célula madre mesenquimal pretratada con un compuesto de fórmula (I'), o sus sales, o sus estereoisómeros o mezclas, del compuesto de fórmula (I') o de sus sales, en un sujeto con necesidad del mismo, incluyendo un ser humano.

65 También forma parte de la invención un método para obtener una célula madre mesenquimal pretratada por cultivo en

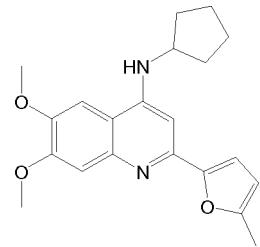
un medio apropiado de una célula madre mesenquimal aislada junto con un compuesto de fórmula (I'), o sus sales, o sus estereoisómeros o mezclas, del compuesto de fórmula (I') o de sus sales.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

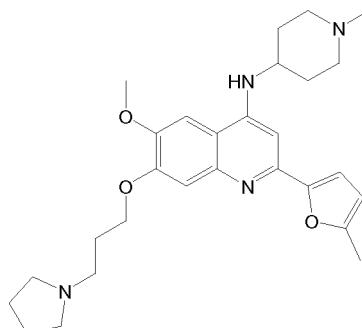
5



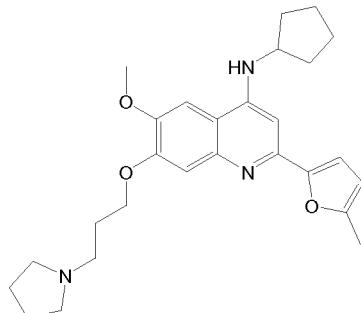
3-02



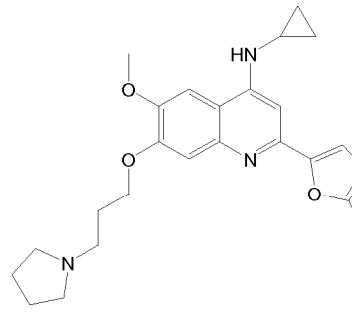
3-03



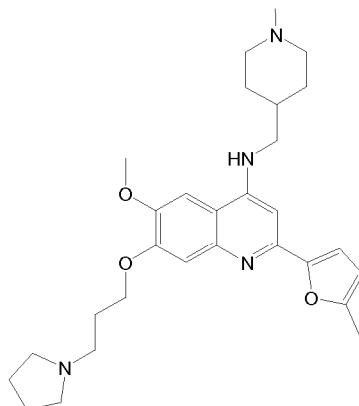
3-04



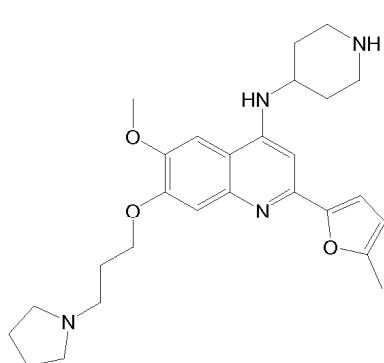
3-05



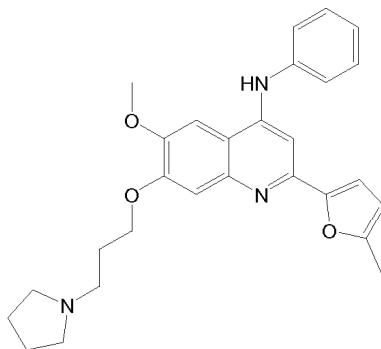
3-06



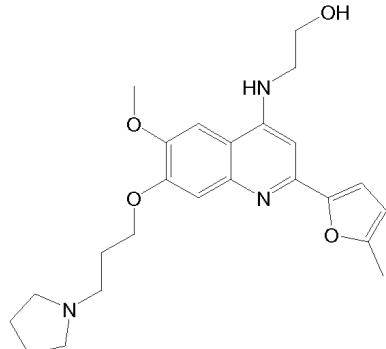
3-07



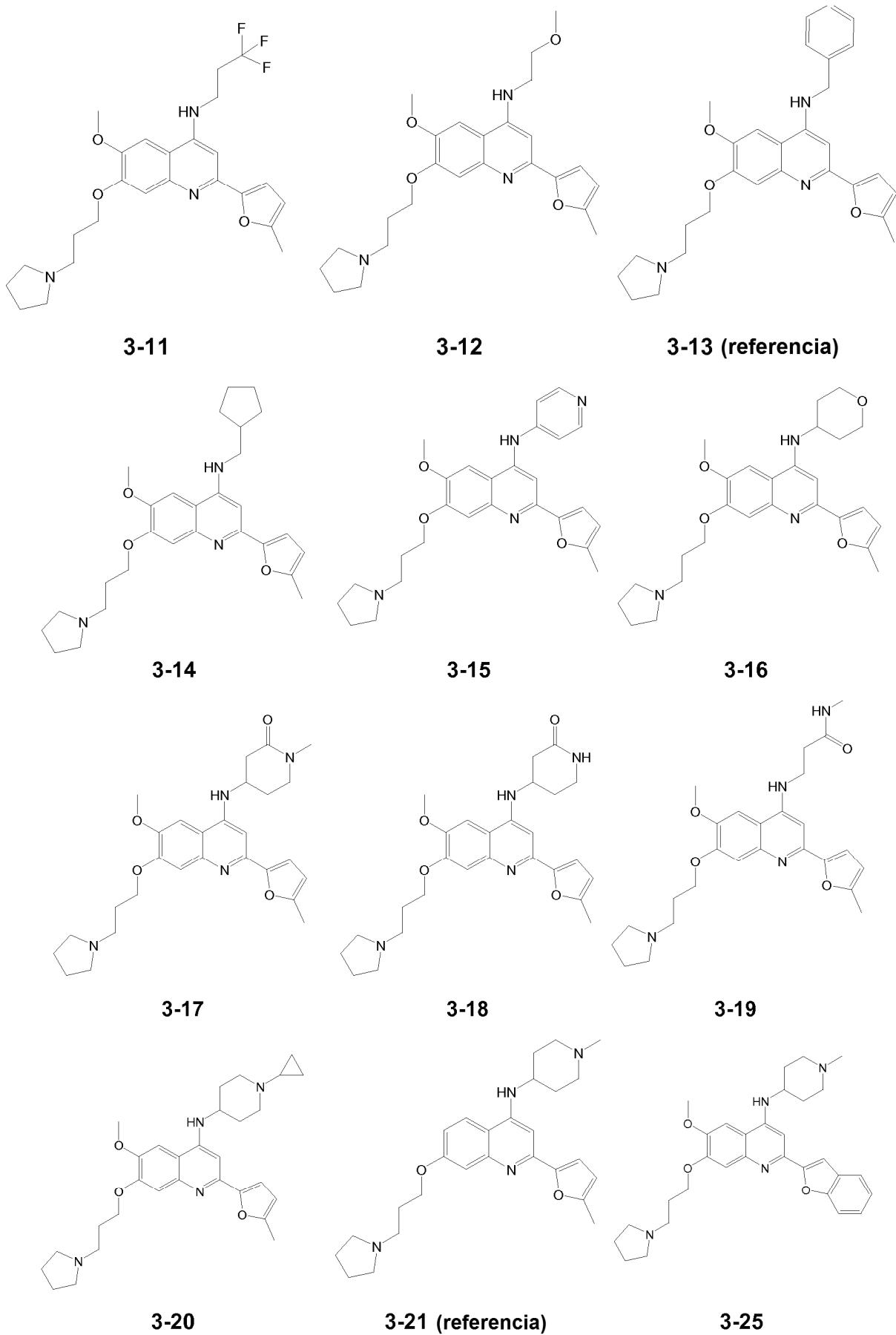
3-08

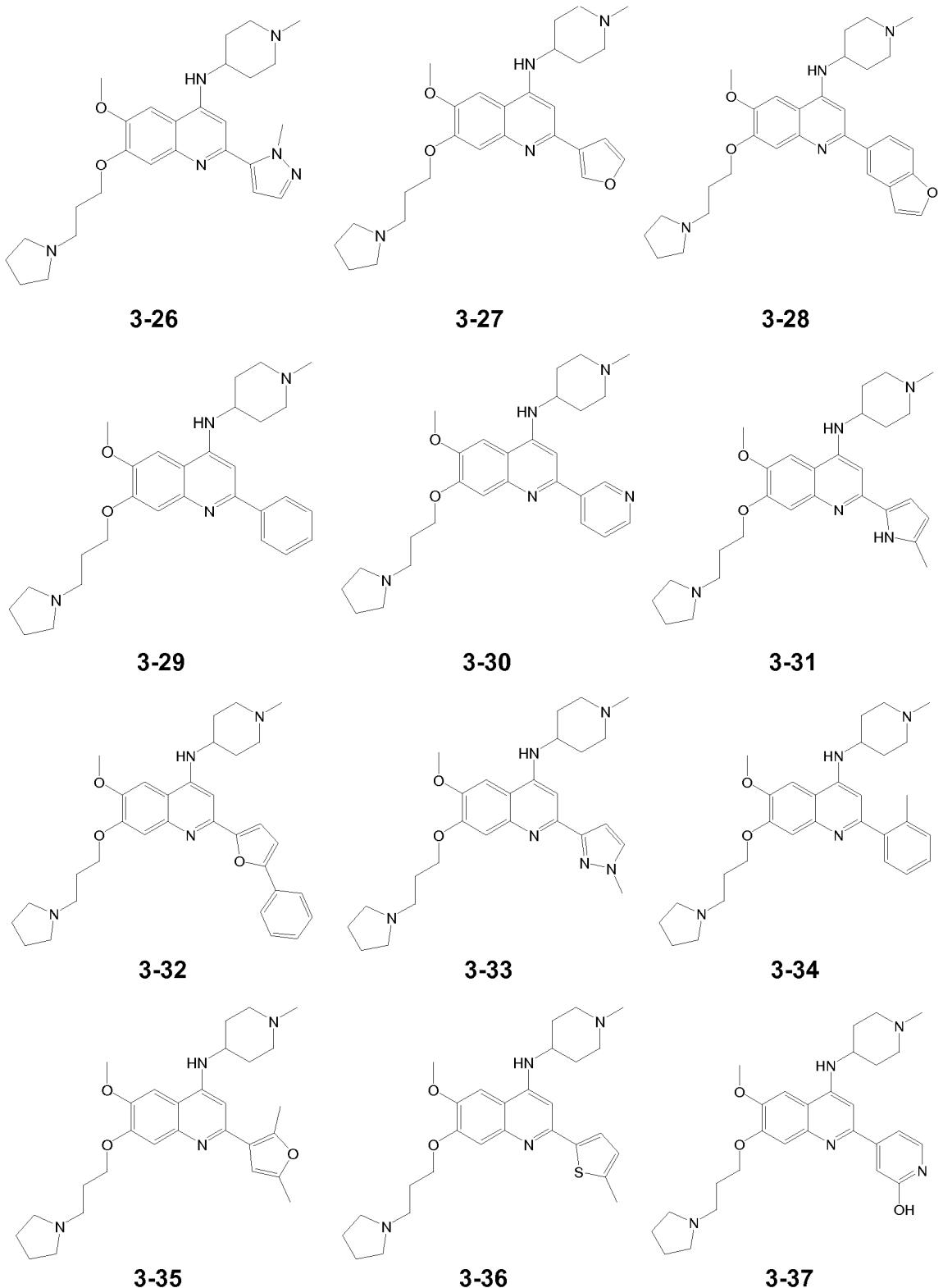


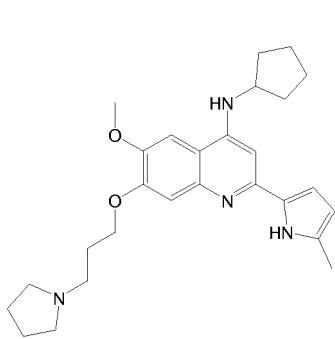
3-09 (referencia)



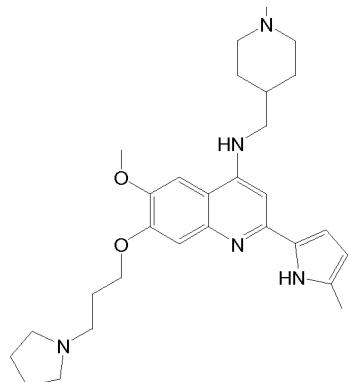
3-10



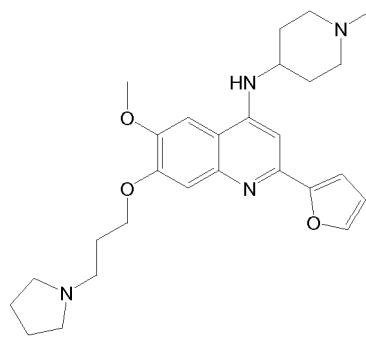




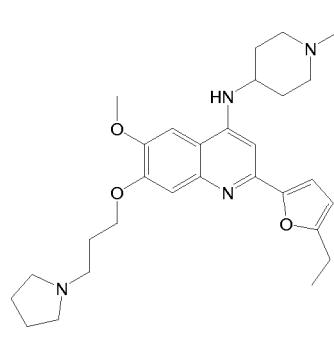
3-38



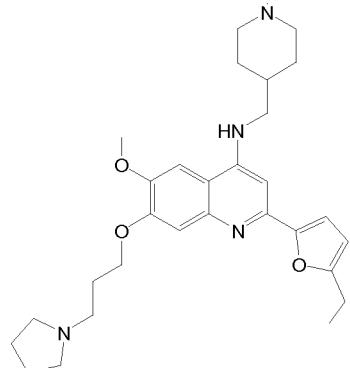
3-39



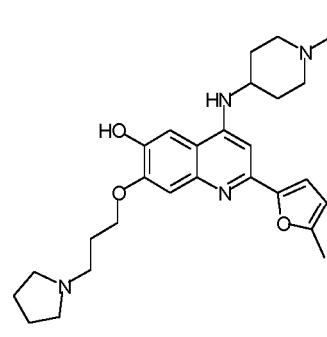
3-40



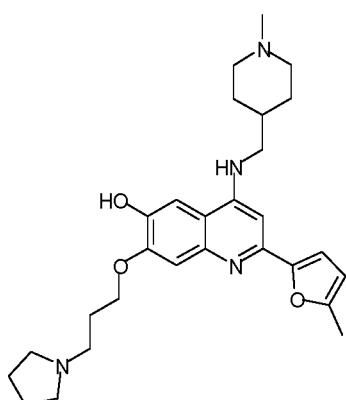
3-41



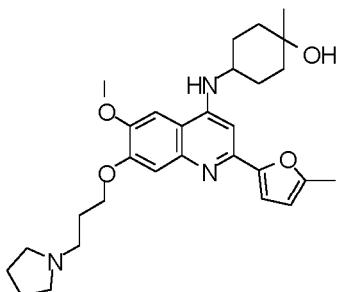
3-42



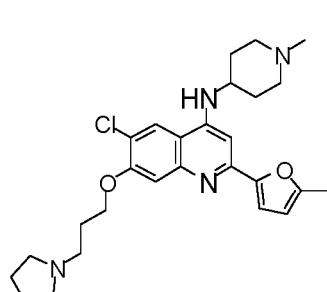
3-43



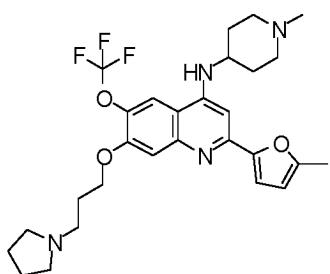
3-44



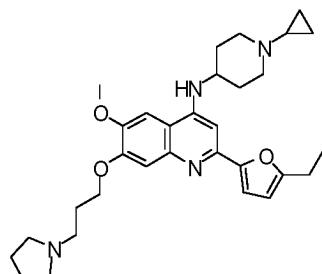
3-45



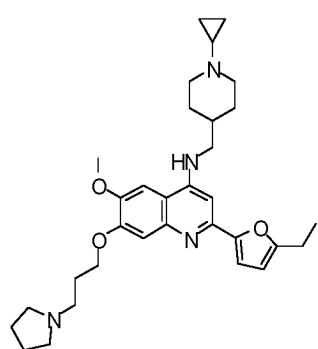
3-46



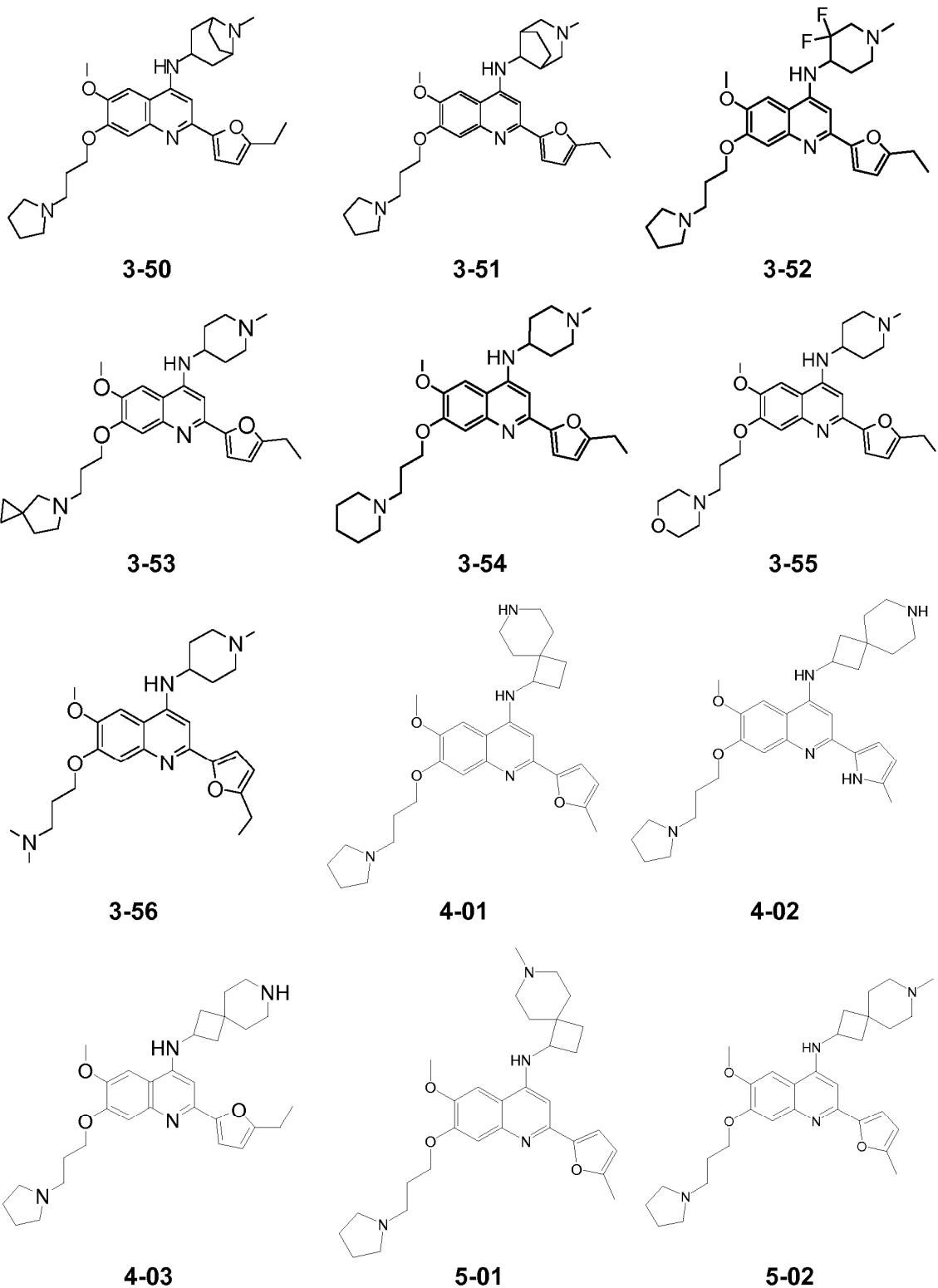
3-47

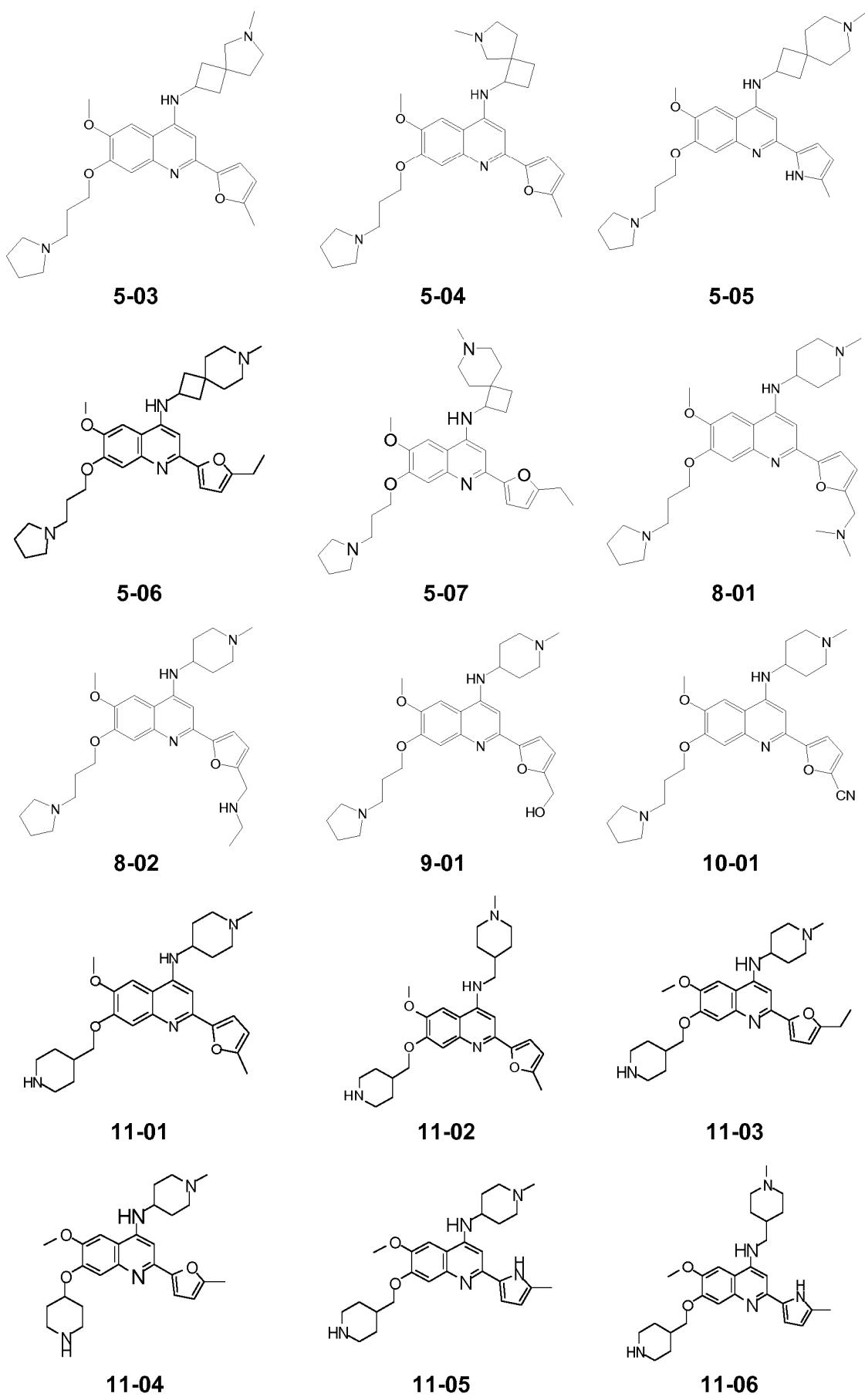


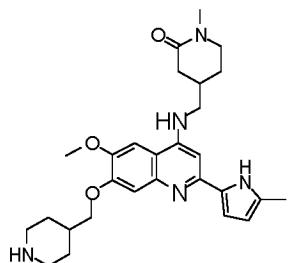
3-48



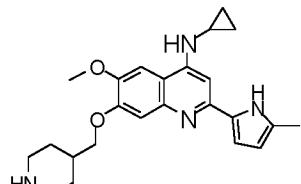
3-49



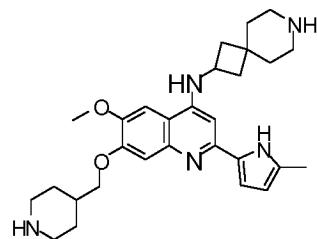




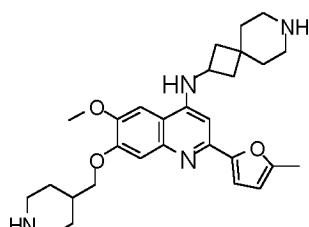
11-07



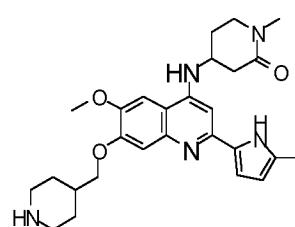
11-08



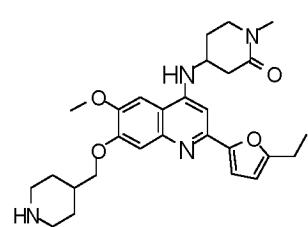
11-09



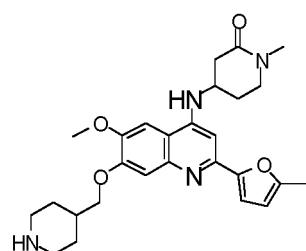
11-10



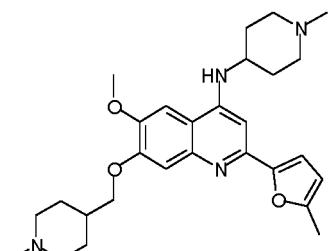
11-11



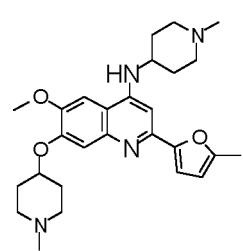
11-12



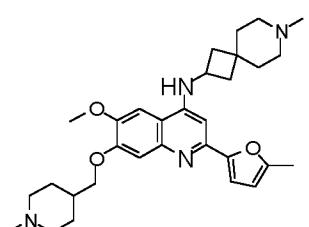
11-13



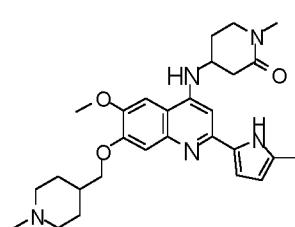
12-01



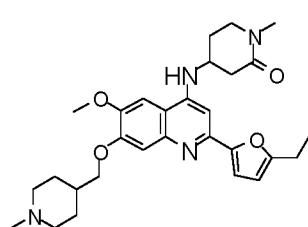
12-02



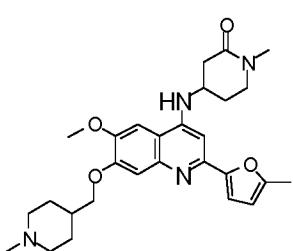
12-03



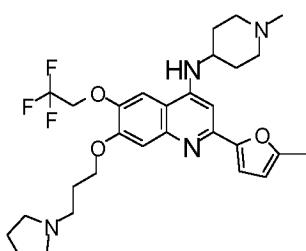
12-04



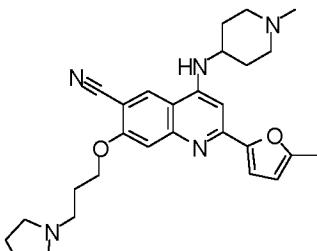
12-05



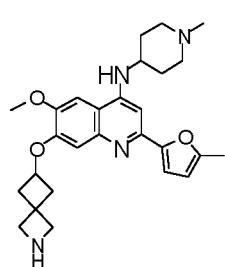
12-06



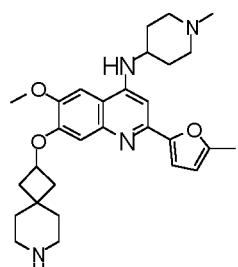
13-01



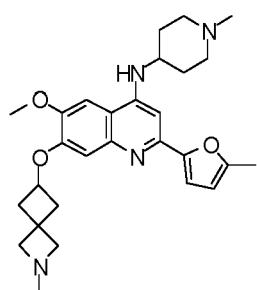
14-01



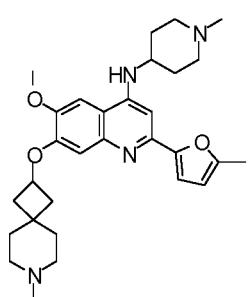
16-01



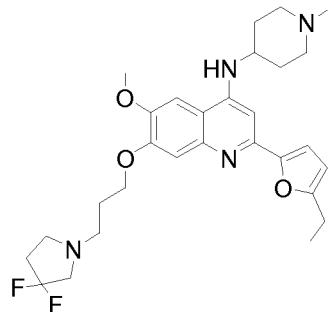
16-02



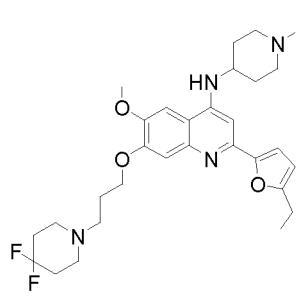
17-01



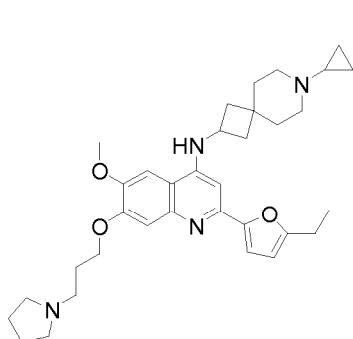
17-02



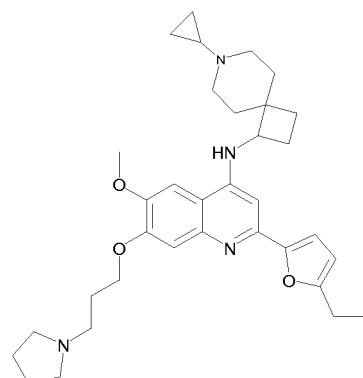
18-01



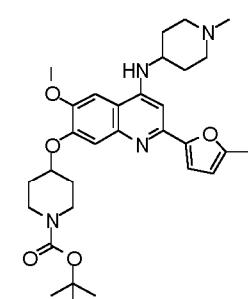
18-02



19-01

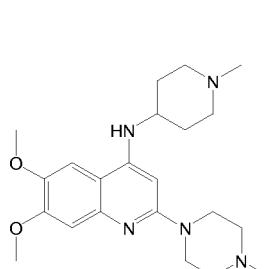


19-02

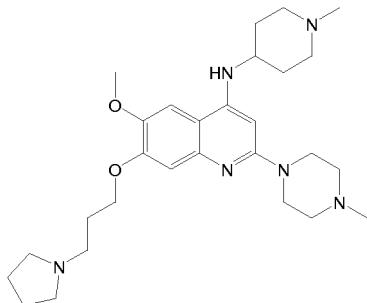


19-03

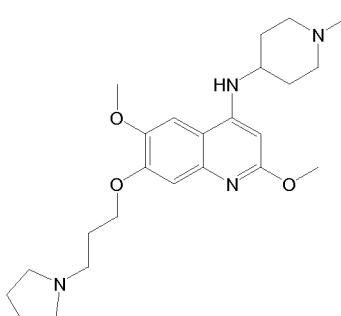
En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula (I') se selecciona entre el grupo que consiste en:



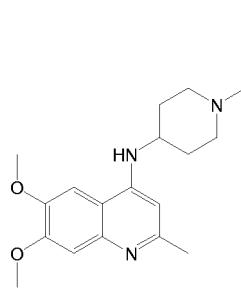
1-01



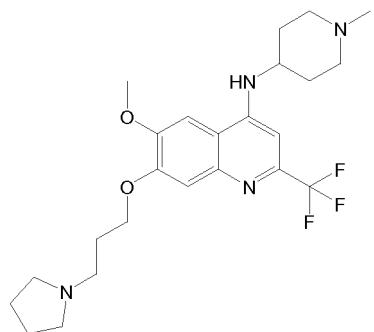
1-02



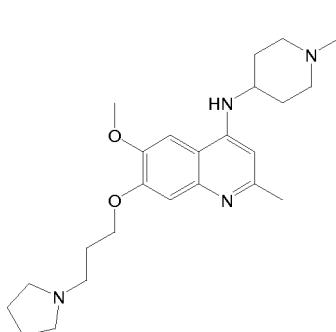
2-01



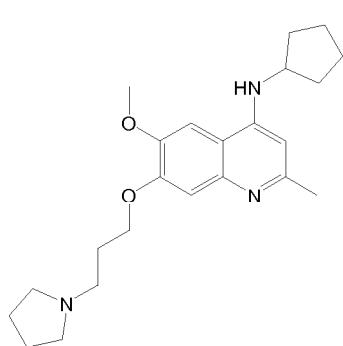
3-01



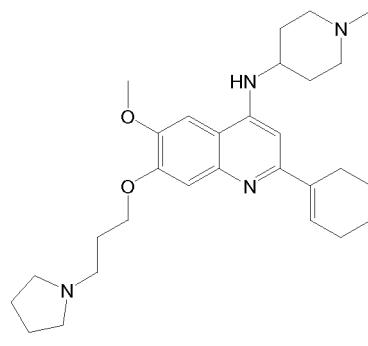
3-22



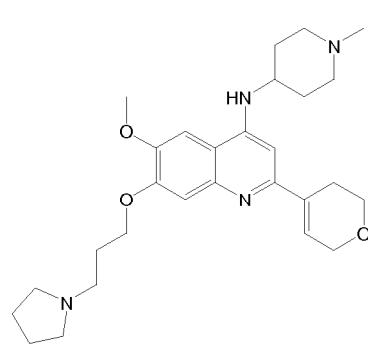
3-23



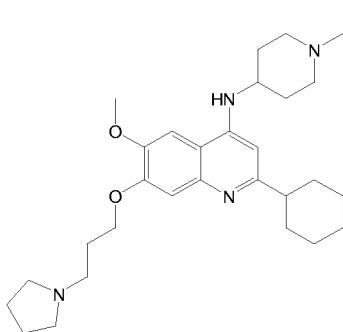
3-24



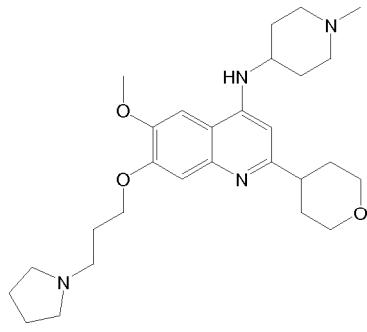
6-01



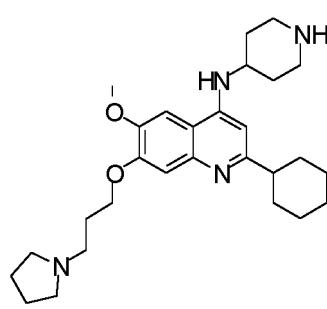
6-02



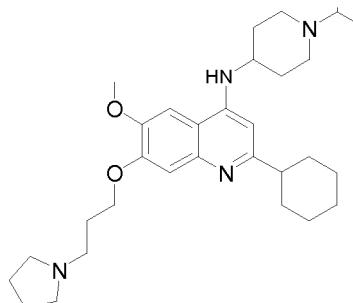
7-01



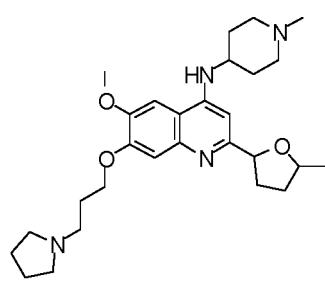
7-02



7-04



7-05



15-01

5

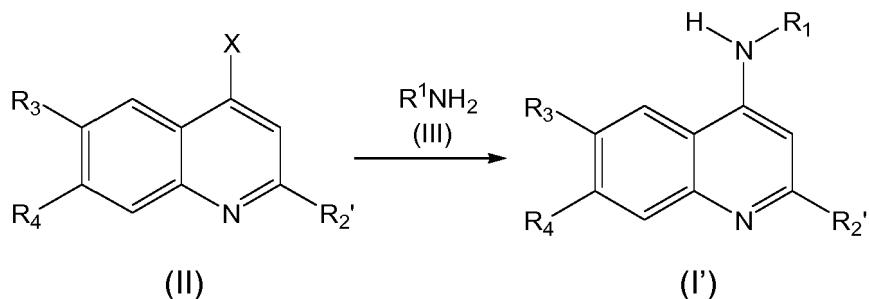
En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula (I') se selecciona entre el grupo que consiste en: 3-02, 3-03, 3-04, 3-05, 3-06, 3-07, 3-08, 3-09 (compuesto de referencia), 3-10, 3-11, 3-12, 3-13 (compuesto de referencia), 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 3-21 (compuesto de referencia), 3-25, 3-26, 3-27, 3-28, 3-29, 3-30, 3-31, 3-32, 3-33, 3-34, 3-35, 3-36, 3-37, 3-38, 3-39, 3-40, 3-41, 3-42, 3-43, 3-44, 3-45, 3-46, 3-47, 3-48, 3-49, 3-50, 3-51, 3-52, 3-53, 3-54, 3-55, 3-56, 4-01, 4-02, 4-03, 5-01, 5-02, 5-03, 5-04, 5-05, 5-06, 5-07, 8-01, 8-02, 9-01, 10-01, 11-01, 11-02,

11-03, 11-04, 11-05, 11-06, 11-07, 11-08, 11-09, 11-10, 11-11, 11-12, 11-13, 12-01, 12-02, 12-03, 12-04, 12-05, 12-06, 13-01, 14-01, 16-01, 16-02, 17-01, 17-02, 18-01, 18-02, 19-01, 19-02, 19-03, 1-01, 1-02, 2-01, 3-01, 3-22, 3-23, 3-24, 6-01, 6-02, 7-01, 7-02, 7-04, 7-05 y 15-01.

- 5 Los procedimientos para la preparación del compuesto de fórmula (I') también son parte de la invención así como los intermedios usados en estos procedimientos.

Así, los compuestos de fórmula (I') pueden obtenerse acoplando un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III):

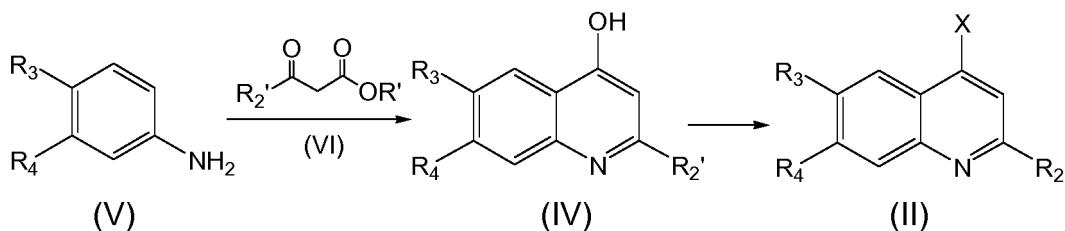
10



Esquema 1

- 15 en donde R_1 , R_2' , R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente, y X es un átomo de halógeno, preferentemente cloro. Esta conversión puede realizarse en presencia de un catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ($Pd_2(dbu)_3$), un compuesto de organofósforo, tal como por ejemplo Bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano, (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil) (BINAP) o 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), y una base, tal como por ejemplo Cs_2CO_3 , *terc*-butóxido sódico o K_3PO_4 . La reacción se realiza en un
 20 disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetil éter (DME), tolueno o dioxano, a una temperatura adecuada, preferentemente calentando.

Un compuesto de fórmula (II) puede obtenerse haciendo reaccionar una anilina de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) y posteriormente convirtiendo el compuesto obtenido de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (II) como se muestra en el siguiente esquema:



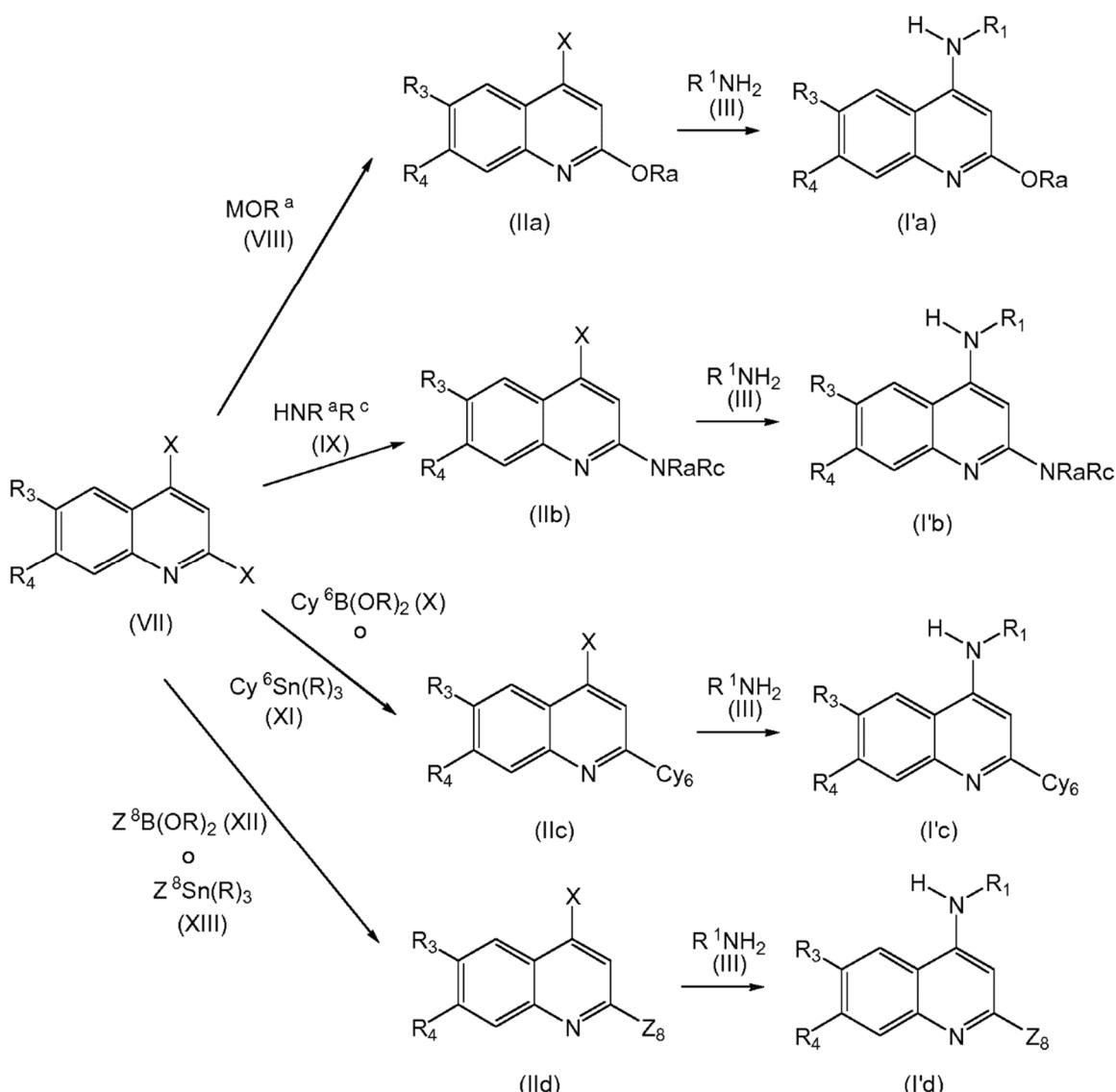
Esquema 2

30

en donde X, R₂', R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente, y R' representa alquilo(C₁-C₆). La primera conversión puede realizarse en presencia de un agente de halogenación, tal como por ejemplo POCl₃, a una temperatura adecuada, preferentemente calentando, y la segunda conversión puede realizarse en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo ácido polifosfórico (PPA), a una temperatura adecuada, preferentemente calentando.

35

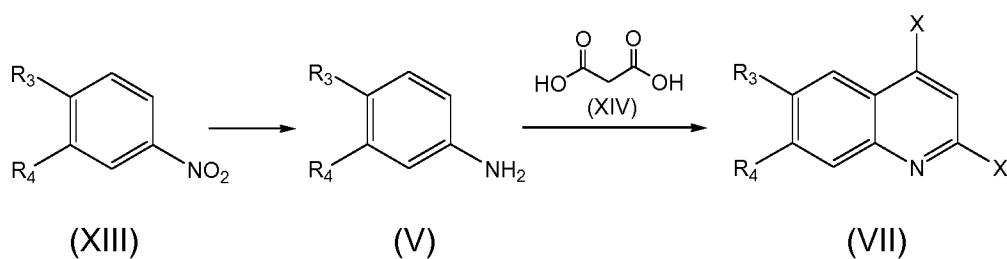
Los compuestos de fórmula (I') en donde R_2' representa OR^a (es decir compuestos de fórmula (I'a)), NR^aR^c (es decir compuestos de fórmula (I'b)), Cy^b (es decir compuestos de fórmula (I'c)), o Z^b (es decir compuestos de fórmula (I'd)) pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII), (IX), (X) o (XI), respectivamente, como se muestra en el siguiente esquema, y posteriormente convirtiendo el compuesto resultante de fórmula (IIa), (IIb), (IIc) o (IId) en los respectivos compuestos de fórmula (I') como se ha descrito anteriormente:



Esquema 3

5 en donde R_1 , R^a , R^c , Cy^6 , Z^8 , R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente, X es un átomo de halógeno, preferentemente cloro, M es un metal alcalino, preferentemente sodio, y R es H, alquilo($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$) o en el caso de un derivado borónico, dos grupos R juntos con el átomo de B al que están unidos pueden formar un ciclo.

- 10 En el caso de un compuesto de fórmula (I'a) la primera conversión puede realizarse sin disolvente, a una temperatura adecuada, preferentemente temperatura ambiente. En el caso de un compuesto de fórmula (I'b) la primera conversión puede realizarse en las mismas condiciones que las descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I'). En el caso de un compuesto de fórmula (I'c) o fórmula (I'd) la primera conversión puede realizarse con un derivado borónico en presencia de un catalizador de paladio, tal como por ejemplo Tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) y una base, tal como por ejemplo K_2CO_3 , en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano opcionalmente mezclado con agua, a una temperatura adecuada, preferentemente calentando. Alternativamente, esta conversión puede realizarse con un derivado de estannato en presencia de un catalizador de paladio, tal como por ejemplo dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$) en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilformamida, a una temperatura adecuada, preferentemente calentando.
- 15 20 El compuesto de fórmula (VII) puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (XIII), que se reduce a una anilina de fórmula (V) y posteriormente reacciona con un compuesto de fórmula (XIV) para dar el compuesto de fórmula (VII):



Esquema 4

La reducción del compuesto de fórmula (XIII) puede realizarse por hidrogenación mientras que la conversión de un compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (VII) se realiza en presencia de un agente de halogenación, tal como por ejemplo POCl_3 , a una temperatura adecuada, preferentemente calentando.

Alternativamente, las reacciones descritas anteriormente pueden realizarse en un orden diferente. Los compuestos de fórmula (I') pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I''). Los compuestos de fórmulas (III), (VI), (VIII) a 10 (XIV) están disponibles en el mercado o pueden obtenerse mediante procedimientos sintéticos convencionales.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero del compuesto de fórmula (I) o de su sal farmacéutica o veterinariamente aceptable, junto con excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en este documento, se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para evitar el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad a la que se dirige. La dosis específica del compuesto de la invención para obtener 20 un beneficio terapéutico puede variar según las circunstancias particulares del paciente individual, incluyendo, entre otros, tamaño, peso, edad y sexo del paciente, la naturaleza y estado de la enfermedad, la agresividad de la enfermedad, y la ruta de administración. Por ejemplo, puede usarse una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg.

25 La expresión "excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables" se refiere a materiales, composiciones o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables. Cada componente debe ser farmacéutica o veterinariamente aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica o veterinaria. También debe ser adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, 30 proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable.

La elección de la formulación farmacéutica o veterinaria dependerá de la naturaleza del compuesto activo y su ruta de administración. Puede usarse cualquier ruta de administración, por ejemplo oral, parenteral y tópica.

35 Por ejemplo, la composición farmacéutica o veterinaria puede formularse para administración oral y puede contener uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas preparaciones pueden contener ingredientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, y agentes humectantes aceptables.

40 La composición farmacéutica o veterinaria puede formularse para la administración parenteral junto con vehículos líquidos inyectables convencionales, tales como agua o alcoholes adecuados. Excipientes farmacéuticos o veterinarios convencionales para inyección, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, y tampones, pueden incluirse en tales composiciones. Estas composiciones farmacéuticas o veterinarias pueden inyectarse por vía intramuscular, intraperitoneal o intravenosa.

45 La composición farmacéutica puede formularse para administración tópica. Las formulaciones incluyen cremas, lociones, geles, polvos, soluciones y parches en donde el compuesto está disperso o disuelto en excipientes adecuados.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma, incluyendo, entre otros, comprimidos, miniesferas, cápsulas, soluciones acuosas u aceitosas, suspensiones, emulsiones, o formas secas en polvo adecuadas para reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o retardada.

Los excipientes y/o vehículos apropiados y sus cantidades, pueden determinarse fácilmente por los expertos en la
55 materia de acuerdo con el tipo de formulación que se esté preparando.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención que tienen el núcleo de quinolina y que están sustituidos como se ha definido previamente, en particular con el grupo R_{2'} en la posición 2, el grupo amino en la posición 4, y el grupo R₄ en la posición 7, son inhibidores duales de G9a y DNMT. Para los fines de la invención, esto significa que los compuestos que se han definido anteriormente pueden inhibir G9a con un valor IC₅₀ ≤ 10 μM, preferentemente ≤ 1 μM, más preferentemente ≤ 500 nM, y también pueden inhibir una o más DNMT seleccionadas entre el grupo que consiste en DNMT1, DNMT3A y DNMT3B con un valor IC₅₀ ≤ 10 μM, preferentemente ≤ 1 μM, más preferentemente ≤ 500 nM, cuando la inhibición de G9a y DNMT se mide en ensayos enzimáticos como los descritos en la presente invención.

10 Como inhibidores duales de G9a y DNMT, los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o prevención de cáncer.

Para los fines de la invención, el término "tratamiento" de la enfermedad se refiere a detener o retrasar el progreso de la enfermedad, cuando el fármaco se usa en el sujeto que exhibe síntomas del inicio de la enfermedad. El término "prevención" se refiere a detener o retrasar los síntomas del inicio de la enfermedad, cuando el fármaco se usa en un sujeto que no exhibe ningún síntoma de inicio de la enfermedad pero presenta alto riesgo de inicio de la enfermedad.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en un 20 cáncer hematológico y un tumor sólido. Más particularmente, el cáncer hematológico se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, linfoma y mieloma múltiple; y el tumor sólido se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, glioblastoma, hepatocarcinoma, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer renal.

25 Los compuestos de fórmula (I') pueden ser eficaces al combinarse sinérgicamente con otros agentes de tratamiento de cáncer. Así, en una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere al compuesto de fórmula (I') o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o mezclas de los mismos, o bien del compuesto de fórmula (I') o de cualquiera de sus sales farmacéutica o veterinariamente 30 aceptables, para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer mediado por la inhibición de histona metiltransferasa G9a y de una o más DNMT seleccionadas entre el grupo que consiste en DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, en donde el tratamiento comprende administrar a un sujeto simultáneamente, secuencialmente o separadamente el compuesto de fórmula (I') o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o mezclas de los mismos, o bien del compuesto de fórmula (I') o de cualquiera de sus sales farmacéutica o veterinariamente 35 aceptables, y uno o más compuestos de tratamiento de cáncer distintos. Alternativamente, la realización anterior puede formularse como el uso de un compuesto de fórmula (I'), o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o mezclas de los mismos, o bien del compuesto de fórmula (I') o de cualquiera de sus sales farmacéutica o veterinariamente 40 aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de cáncer; en donde el tratamiento comprende administrar a un sujeto simultáneamente, secuencialmente o separadamente el compuesto de fórmula (I') o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o mezclas de los mismos, o bien del compuesto de fórmula (I') o de cualquiera de sus sales farmacéutica o veterinariamente aceptables, y uno o más compuestos de tratamiento de cáncer distintos.

Alternativamente, la realización anterior puede formularse como un método para el tratamiento y/o prevención de 45 cáncer, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto definido previamente de fórmula (I'), o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o mezclas de los mismos, o bien del compuesto de fórmula (I') o de cualquiera de sus sales farmacéutica o veterinariamente aceptables, y uno o más excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables, en un sujeto con necesidad del mismo, incluyendo 50 un ser humano; en donde el tratamiento comprende administrar a un sujeto simultáneamente, secuencialmente o separadamente el compuesto de fórmula (I') o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o mezclas de los mismos, o bien del compuesto de fórmula (I') o de cualquiera de sus sales farmacéutica o veterinariamente aceptables, y uno o más compuestos de tratamiento de cáncer distintos.

Ejemplos de otros compuestos de tratamiento de cáncer incluyen, sin limitación:

- 55
- Inhibidores del proteosoma; por ejemplo Bortezomib, Calzifomid, etc.
 - Moduladores inmunes (IMID); por ejemplo Revlimid, Talidomida, Pomalidomida, Lenalidomida, etc.
 - Anticuerpos monoclonales; por ejemplo Rituximab, SAR650984, Daratumumab, Ipilimumab, Nivolumab, Cetuximab, Panitumumab, Bevacizumab, Pertuzumab, Aflibercept, Ramucirumab, Herceptina, Lambrolizumab, etc.
 - Inhibidores de quinasas; por ejemplo Imatinib, Ibrutinib, Erlotinib, Sunitinib, Sorafenib, Lapatinib, Regorafenib, Pazopanib, Axitinib, Cabozantinib, Afatinib, Gefitinib, Dacomitinib, Crizotinib, Ceritinib, Dabrafenib, etc.
 - Inhibidores de histona desacetilasa; por ejemplo Vorinostat, Panobinostat, Rocilinostat, etc.

65 En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones

descritas anteriormente o que se describen a continuación, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda (ALL), linfoma de linfocitos B macrocítico difuso (DLBCL), cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, glioblastoma, hepatocarcinoma, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia mieloide aguda, linfoma de células del manto y mieloma múltiple.

En la descripción y reivindicaciones la palabra "comprende" y las variaciones de la misma, no tiene por objeto excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Además, la palabra "comprende" incluye el caso de "que consiste en". Objetos adicionales, ventajas y características de la invención serán evidentes para los expertos en 10 la materia al examinar la descripción o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no tienen por objeto ser limitantes de esta invención. Además, la presente invención incluye todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferentes descritas en este documento.

15 Ejemplos

Procedimiento General para método de purificación por HPLC preparativa:

La medición de HPLC se realizó usando bomba Gilson 281 de 233 (binaria), un automuestrador, y un detector UV. 20 Las fracciones se detectaron por LC-MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. La temperatura de fuente se mantuvo a 300-350 °C.

Métodos de HPLC (métodos de purificación):

25 Método 1: Se realizó HPLC de fase inversa en Luna C18 (100x30 mm; 4 um). Disolvente A: agua con 0,075 % de ácido trifluoroacético; Disolvente B: acetonitrilo con 0,075 % de ácido trifluoroacético. Gradiente: A temperatura ambiente, 20 % de B a 40 % de B en 6 min a 25 ml/min; entonces 40 % B a 25 ml/min durante 2 min, detector UV.

30 Método 2: Se realizó HPLC de fase inversa en luna (100 x 30 mm; 5 um). Disolvente A: agua con 0,075 % de TFA; Disolvente B: acetonitrilo con 0,075 % de TFA. Gradiente: A 25 °C, 13 % de B a 33 % de B en 10 min; entonces 33 % B durante 4 min, Caudal: 25 ml/min. PDA.

35 Método 3: Se realizó HPLC de fase inversa en Luna C18 (100x30 mm; 4 um). Disolvente A: agua con 0,075 % de ácido trifluoroacético; Disolvente B: acetonitrilo con 0,075 % de ácido trifluoroacético. Gradiente: A temperatura ambiente, 20 % de B a 45 % de B en 6 min a 25 ml/min; entonces 40 % B a 25 ml/min durante 3 min, detector UV.

40 Método 4: Se realizó HPLC de fase inversa en luna (100 x 30 mm; 5 um). Disolvente A: agua con 0,075 % de TFA; Disolvente B: acetonitrilo con 0,075 % de TFA. Gradiente: A 25 °C, 10 % de B a 30 % de B en 10 min; entonces 30 % B durante 5 min, Caudal: 20 ml/min. PDA.

45 Método 5: Purificado por HPLC de fase inversa HPLC preparativa se realizó en luna (100 x 30 mm; 5 um). Disolvente A: agua con 0,075 % de TFA; Disolvente B: acetonitrilo con 0,075 % de TFA. Gradiente: A 25 °C, 3 % de B a 23 % de B en 6 min; entonces 23 % B durante 4 min, Caudal: 25 ml/min. PDA.

50 Método 6: Se realizó HPLC de fase inversa en Luna C18 (100x30 mm; 4 um). Disolvente A: agua con 0,075 % de TFA; Disolvente B: acetonitrilo con 0,075 % de TFA. Gradiente: A 25 °C, 25 % de B a 45 % de B en 6 min a 20 ml/min; entonces 40 % B a 25 ml/min durante 3 min, detector UV.

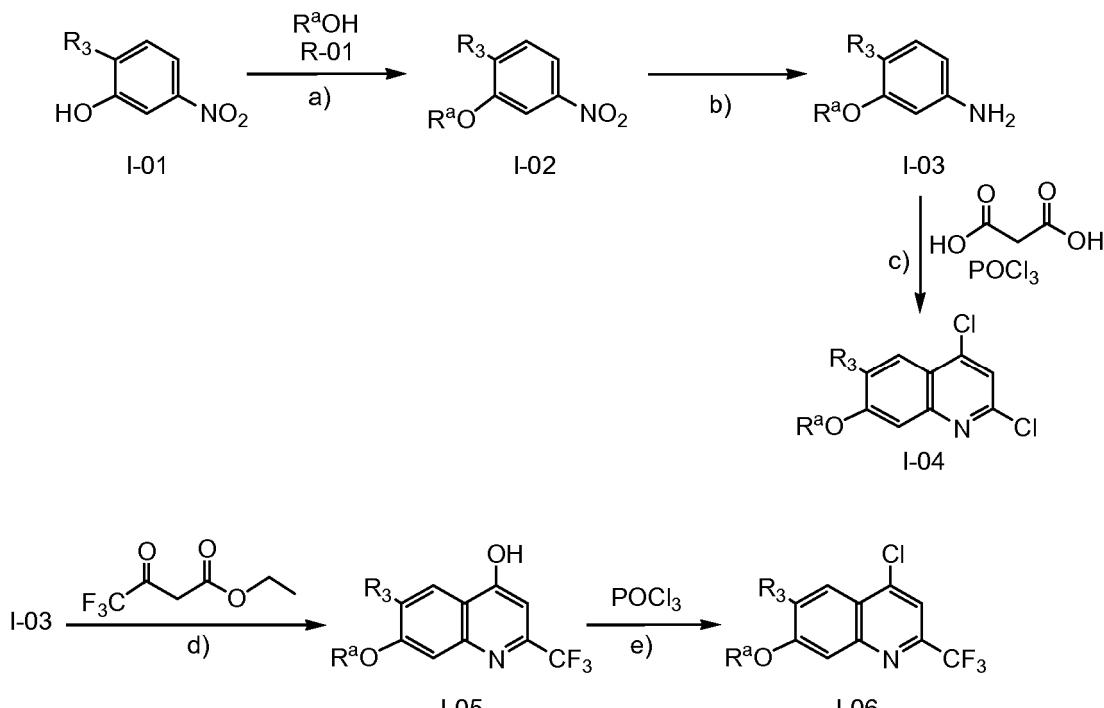
55 Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos:
 50 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; TLC: cromatografía de capa fina; MW: microondas; calc.: calculado; conc.: concentrado; TA: temperatura ambiente; Tr: Tiempo de retención; Boc: *terc*-butoxicarbonilo; DMAP: 4-Dimetilaminopiridina; DCM: diclorometano; DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo; DMF: dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; EA: acetato de etilo; EDC.HCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida; eq: equivalente; ESI-MS: ionización por electronebulización espectrometría de masas; Et₃N: trietilamina; HOBt: Hidroxibenzotriazol; LDA: diisopropilamida de litio; NMM: N-metilmorfolina; PE: éter de petróleo; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; THP: tetrahidropirano; DEAD: dietilazodicarboxilato; BINAP: 2,2'bis(difenilfosfinio)-1,1'-binaftilo; X-Phos: 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo; PPA: ácido polifosfórico; DME: 1,2-dimetoxietano.

60 Preparación del reactivo R-05b: tributil-(5-etil-2-furil)estannano

A una solución de 2-etilfurano comercialmente disponible (1,92 g, 20 mmol) en THF (100 ml), se añadió lentamente n-BuLi (8,8 ml, 22 mmol) a -78 °C, entonces se agitó a -25 °C durante 2 h. Entonces, se añadió tributilcloroestannano (6,89 g, 20 mol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla se inactivó con agua y 65 se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el reactivo deseado R-05b (1 g, 13 %). ESI-MS

(M+1): 387,1 calc. para C₁₈H₃₄OSn: 386,1.

Ruta sintética 1



5 Condiciones: a) R-01 (1,3 equiv.), PPh₃ (2 equiv.), DEAD (2 equiv.) en THF, TA durante 1 h; b) Pd/C en MeOH, atmósfera de H₂, TA durante 3 h; c) Ácido malónico (1,1 equiv.) en POCl₃, TA. durante 4 h entonces durante una noche a 90 °C; d) 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (1 equiv.) en PPA a 120 °C durante 1 h; e) POCl₃, 110 °C durante 2 h.

10 En el esquema anterior R₃ es H, Cl, OCF₃ u Oalquilo(C₁-C₆) y R^a es una cadena de hidrocarburo, que contiene átomos de nitrógeno y/u oxígeno.

Preparación del intermedio I-02a: 1-[3-(2-metoxi-5-nitro-fenoxy)propil]-pirrolidina

15 A una solución de 2-metoxi-5-nitro-fenol comercialmente disponible: I-01a (19,6 g, 0,12 mol) en THF (200 ml), PPh₃ (61 g, 0,23 mol), 3-pirrolidin-1-il-propan-1-ol comercialmente disponible: se añadieron R-01a (15 g, 0,16 mol) y DEAD (40 g, 0,23 mol) a 0 °C, la solución se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (gradiente de eluyente PE:EA=1:0 a 3:1) para dar intermedio I-02a (14 g, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 281 calc. para C₁₄H₂₀N₂O₄: 280,1.

Preparación del intermedio I-02b: 1-[3-(3-nitrofenoxy)propil]pirrolidina

25 Intermedio I-02b se obtuvo de una manera análoga a I-02a partiendo de 3-nitrofenol comercialmente disponible: I-01b. 37 % de rendimiento, ESI-MS (M+1): 251 calc. para C₁₃H₁₈N₂O₃: 250,1.

Preparación del intermedio I-03a: 4-metoxi-3-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)anilina

30 A una solución de intermedio I-02a (14 g, 0,05 mol) en MeOH (200 ml) se añadió Pd/C (3 g). La solución se agitó a TA durante 3 h, en atmósfera de H₂. La solución se filtró y concentró para dar intermedio I-03a (12 g, 96 %) en forma de un aceite de color amarillo. ESI-MS (M+1): 251 calc. para C₁₄H₂₂N₂O₂: 250,1.

35 Preparación del intermedio I-03b: 3-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)anilina

Intermedio I-03b se obtuvo de una manera análoga a I-03a partiendo de intermedio I-02b. 96 % de rendimiento, ESI-MS (M+1): 221 calc. para C₁₃H₂₀N₂O: 220,1.

Preparación del intermedio I-04a: 2,4-dicloro-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolona

A una solución de intermedio I-03a (12,4 g, 0,049 mol) en POCl₃ (200 ml) se añadió ácido malónico comercialmente disponible (5,67, 0,055 mol) a TA. Después de agitar a TA durante 4 h, la solución se calentó a 90 °C durante una noche; la solución se concentró y vertió en hielo-agua, entonces se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para dar intermedio I-04a (10 g, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 355 calc. para C₁₇H₂₀Cl₂N₂O₂: 354,1.

10 Preparación del intermedio I-04b: 2,4-dicloro-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolona

Intermedio I-04b se obtuvo de una manera análoga a I-04a partiendo de intermedio I-03b. 34 % de rendimiento, ESI-MS (M+1): 325 calc. para C₁₆H₁₈Cl₂N₂O: 324,1.

15 Preparación del intermedio I-04c: 2,4-dicloro-6,7-dimetoxi-quinolina 3,4-dimetoxianilina

Intermedio I-04c se obtuvo de una manera análoga a I-04a partiendo de 3,4-dimetoxianilina comercialmente disponible: I-03c. 59 % de rendimiento, ESI-MS (M+1): 258 calc. para 59 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 258 calc. para C₁₁H₉Cl₂NO₂: 257,0.

20 Siguiendo la misma ruta sintética para intermedio I-04a partiendo de compuesto I-01 (3 etapas) indicado en la siguiente Tabla y usando los reactivos también indicados, se obtuvieron los siguientes intermedios:

Intermedio	[M+1]+	Material de partida / Reactivo
I-04d	359,2	2-cloro-5-nitro-fenol (I-01c) / 3-pirrolidin-1-il-propan-1-ol (R-01a)
I-04e	409,1	5-nitro-2-(trifluorometoxi)fenol (I-01d) / 3-pirrolidin-1-il-propan-1-ol (R-01a)
I-04f	381,2	2-metoxi-5-nitro-fenol (I-01a) / 3-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)propan-1-ol (R-01b)
I-04g	369,2	2-metoxi-5-nitro-fenol (I-01a) / 3-(1-piperidil)propan-1-ol (R-01c)
I-04h	371,2	2-metoxi-5-nitro-fenol (I-01a) / 3-morfolinopropan-1-ol (R-01d)
I-04i	329,2	2-metoxi-5-nitro-fenol (I-01a) / 3-(dimetilamino)propan-1-ol (R-01e)

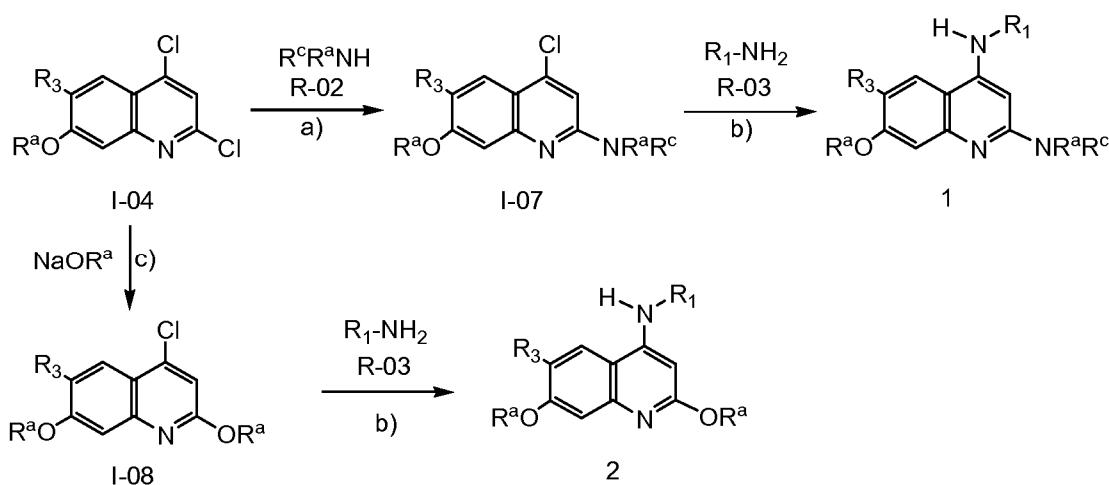
25 Preparación del intermedio I-05a: 6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-2-(trifluorometil)quinolin-4-ol

PPA (50 ml) se calentó a 80 °C con agitación en un matraz de fondo redondo, entonces se añadió intermedio I-03a (5 g, 0,02 mol) a 80-100 °C. Después de la adición, se añadió entonces 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo comercialmente disponible (3,68 g, 0,02 mol) a la mezcla de reacción durante 15-20 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 120 °C durante 12 horas. Entonces, la mezcla se vertió en hielo-agua y se ajustó el pH a 8 mediante la adición de Na₂CO₃, entonces se concentró al vacío y extrajo con DCM:MeOH (3:1). La capa orgánica combinada se concentró al vacío para dar intermedio I-05a (2,5 g, 32 %). ESI-MS (M+1): 371 calc. para C₁₈H₂₁F₃N₂O₃: 370,1.

35 Preparación del intermedio I-06a: 4-cloro-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-2-(trifluorometil)quinolona

Intermedio I-05a (370 mg, 1 mmol) se disolvió en POCl₃ (30 ml), entonces se agitó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, entonces se inactivó con hielo-agua y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el intermedio deseado I-06a (200 mg). ESI-MS (M+1): 389 calc. para C₁₈H₂₀ClF₃N₂O₂: 388,1.

Ruta sintética 2



Condiciones: a) R-02 (1,5 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,1 equiv.), Cs₂CO₃ (2 equiv.), BINAP (0,1 equiv.), en dioxano, durante una noche a 110 °C; b) R-03 (5 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,2 equiv.), Cs₂CO₃ (5 equiv.) en dioxano, mw, 1 h. a 120 °C; c) NaOR (25 %), durante una noche a TA.

5

El esquema anterior R₁ es un ciclo (Cy) o una cadena de hidrocarburo, que opcionalmente contiene átomos de nitrógeno, oxígeno y/o flúor, donde Cy es un arilo, heteroarilo, carbociclo o anillo heterocíclico; R₃ es Oalquilo(C₁-C₆); R^a y R^c son independientemente una cadena de hidrocarburo, que opcionalmente contiene átomos de nitrógeno.

10 Preparación del intermedio I-07a: 4-cloro-6,7-dimetoxi-2-(4-metil-piperazin-1-il)quinolona

A una solución de intermedio I-04c (3 g, 0,01 mol) en dioxano (30 ml) se añadió Cs₂CO₃ (6,52 g, 0,02 mol), BINAP (0,62 g, 0,001 mol), Pd₂(dba)₃ (0,92 g, 0,001 mol) y R-02a: 1-Metil-piperazina (3,5 g, 0,035 mol). La mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. La solución se concentró y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1), para dar intermedio I-07a (1 g, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 322 calc. para C₁₆H₂₀CIN₃O₂: 321,1.

Preparación del intermedio I-07b: 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolina

Intermedio I-07b se obtuvo de una manera análoga a I-07a partiendo de intermedio I-04a. 18 % de rendimiento, ESI-MS (M+1): 419 calc. para C₂₂H₃₁CIN₄O₂: 418,2.

Preparación del intermedio I-08a: 4-cloro-2,6-dimetoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolina

Intermedio I-04a (1,5 g, 4,24 mmol) se disolvió en NaOMe (25 ml, 25 %), entonces se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua. La fase orgánica se separó, se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1), para dar el intermedio deseado I-08a (0,5 g, 34 %) ESI-MS (M+1): 351 calc. para C₁₈H₂₃CIN₂O₃: 350,1.

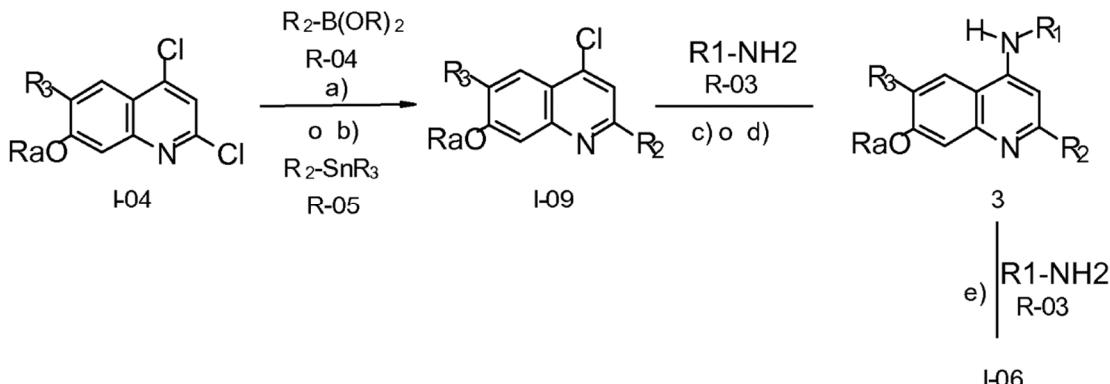
30 Preparación del compuesto 1-01: 6,7-dimetoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(1-metil-4-piperidil)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución de intermedio I-07a (2,5 g, 7,8 mmol) en dioxano (50 ml) se añadió Cs₂CO₃ (5,08 g, 5,6 mmol), BINAP (0,48 g, 0,78 mol), Pd₂(dba)₃ (0,7 g, 0,78 mol) y R-03a: 1-Metil-piperidin-4-ilamina (1,77 g, 15,6 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. La solución se concentró y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1) para dar el compuesto 1-01 como sal de TFA (0,02 g, 1 %). ESI-MS (M+1): 400,3 calc. para C₂₂H₃₃N₅O₂ C₂HF₃O₂: 513,2; Tr es 1,79.

40 Siguiendo la misma ruta sintética para compuesto 1-01 usando los mismos reactivos e intermedios a menos que se indique otra cosa en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Tr (min)	[M+1] ⁺	Método de HPLC	Intermedio
1-02	2,14	497	1	I-07b
2-01	1,75	429	1	I-08a

45 Ruta sintética 3a



Condiciones: a) R-04 (1,06 equiv.), Pd(Ph_3)₄ (0,1 equiv.), K₂CO₃ (2 equiv.) en dioxano, durante una noche a 120 °C o mw 2 h a 110 °C; b) R-05 (1 equiv.), Pd(PPh_3)Cl₂ (0,1 equiv.) en DMF, 12 h a 110 °C; c) R-03 (5 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,15 equiv.), Bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (0,15 equiv.), K₃PO₄ (3 equiv.) en DME, mw, 3 h a 110 °C; d) R-03 (3 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,3 equiv.), Xantphos (0,3 equiv.), NaOBu-t (3 equiv.) en tolueno, mw, 3 h a 100 °C; e) R-03 (3 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,3 equiv.), BINAP (0,3 equiv.), Cs₂CO₃ (3 equiv.) en dioxano, mw, 3 h a 110 °C.

- 10 En el esquema anterior R₁ es ciclo (Cy) o una cadena de hidrocarburo, que opcionalmente contiene átomos de nitrógeno, oxígeno y/o flúor, donde Cy es un arilo, heteroarilo, carbociclo o anillo heterocíclico; R₂ es arilo o heteroarilo; R₃ es H, Cl, OCF₃ u Oalquilo(C₁-C₆); R^a es una cadena de hidrocarburo, que contiene átomos de nitrógeno y/u oxígeno.

Preparación del intermedio I-09a: 4-cloro-6,7-dimetoxi-2-metil-quinolina

- 15 A una solución de intermedio I-04c (4 g, 0,016 mol) en dioxano (60 ml) se añadió ácido metilborónico (R-04a) (1,02 g, 0,017 mol), K₂CO₃ (4,3 g, 0,0312 mol), Pd(Ph_3)₄ (1,8 g, 0,0016 mol), la solución se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para dar el producto en bruto que se purificó 20 por cromatografía en columna (gradiente de eluyente PE:EA=1:0 a 3:1) para dar intermedio I-09a (0,7 g, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 238 calc. para C₁₂H₁₂ClNO₂: 237,0.

Siguiendo la misma ruta sintética para intermedio I-09a y usando los mismos reactivos e intermedios a menos que se indique otra cosa en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes intermedios:

25

Intermedio I-09	Rendimiento	[M+1]+	Intermedio/reactivo
I-09b	41 %	304	I-04c / 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04b)
I-09c	88 %	371	I-04b / 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04b)
I-09d	31 %	401	I-04a / 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04b)
I-09e	20 %	335	I-04a / ácido metilborónico (R-04a)
I-09f	73 %	437	I-04a / ácido benzofuran-2-ilborónico (R-04c)
I-09 g	39 %	401	I-04a / 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (R-04d)
I-09h	31 %	387	I-04a / ácido 3-furilborónico (R-04e)
I-09i	53 %	437	I-04a / ácido benzofuran-5-ilborónico (R-04f)
I-09j	30 %	397	I-04a / ácido fenilborónico (R-04 g)
I-09k	50 %	398	I-04a / ácido 3-piridilborónico (R-04h)
I-09l	37 %	400,2	I-04a / 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol (R-04k)
I-09m	32 %	463	I-04a / 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-fenil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04l)
I-09n	32 %	401,2	I-04a / 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (R-04m)
I-09o	48 %	411	I-04a / ácido o-tolilborónico (R-04n)
I-09p	43 %	415	I-04a / 2-(2,5-dimetil-3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-04o)

(continuación)

Intermedio I-09	Rendimiento	[M+1]+	Intermedio/reactivo
I-09q	51 %	417	I-04a / 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-tienil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04p)
I-09r	50 %	414,1	I-04a / 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (R-04q)
I-09u	49 %	405	I-04d / 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04b)
I-09v	81 %	455,2	I-04e / 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04b)
I-09w	90 %	441,2	I-04f / 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-etil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04r)
I-09x	95 %	429,3	I-04 g / 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-etil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04r)
I-09y	82 %	431,3	I-04h / 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-etil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04r)
I-09z	85 %	389,3	I-04i / 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-etil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04r)

Preparación del intermedio I-09s: 4-cloro-2-(2-furil)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolona

A una solución de intermedio I-04a (708 mg, 2 mmol) en DMF (15 ml) se añadió tributil(2-furil)estannano comercialmente disponible (R-05a) (716 mg, 2 mmol) y Pd(PPh₃)Cl₂ (87,7 mg, catalizador). La solución se calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1), para dar intermedio I-09s (400 mg, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 387,2 calc. para C₂₁H₂₃ON₂O₃: 386,1.

- 10 Siguiendo la misma ruta sintética para intermedio I-09s y usando los mismos reactivos e intermedios a menos que se indique otra cosa en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes intermedios:

Intermedio I-09	Rendimiento	[M+1]+	Intermedio/reactivo
I-09t	36 %	415,2	I-04a / tributil-(5-etil-2-furil)estannano (R-05b).

Preparación del compuesto 3-01: 6,7-dimetoxi-2-metil-N-(1-metil-4-piperidil)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución del intermedio I-09a (100 mg, 0,42 mmol) en DME (5 ml) se añadió K₃PO₄ (0,26 g, 1,26 mmol), Bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (0,022 g, 0,063 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,57,0,063 mmol), 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a) (0,24 g, 2,1 mmol), la mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h al microondas. La solución se concentró y se extrajo con AcOEt. 20 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1) para dar el compuesto 3-01 como sal de TFA (0,02 g, 0,15 % de rendimiento). ESI-MS (M+1): 316,2 calc. para C₁₈H₂₅N₃O₂. C₂HF₃O₂: 429,2; Tr es 1,54.

25 Preparación del compuesto 3-02: 6,7-dimetoxi-2-(5-metil-2-furil)-N-(1-metil-4-piperidil)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

Compuesto 3-02 se obtuvo de una manera análoga a compuesto 3-01 partiendo de intermedio I-09b. Purificado por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1). Y: 10 %, como sal de TFA. ESI-MS (M+1): 382,3 calc. para C₂₂H₂₇N₃O₃. C₂HF₃O₂: 495,2; Tr es 1,84.

Siguiendo la misma ruta sintética para compuesto 3-02 usando los mismos reactivos a menos que se indique otra cosa en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Tr (min)	[M+1]+	Método de HPLC	R-03
3-03	2,83	353,1	1	Ciclopantanamina (R-03b)

35 Preparación del compuesto 3-04: 6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)-N-(1-metil-4-piperidil)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

Compuesto 3-04 se obtuvo de una manera análoga a compuesto 3-01 partiendo de intermedio I-09d. Purificado por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1). Y: 20 %, como sal de TFA ESI-MS (M+1): 479 calc. para C₂₈H₃₈N₄O₃. C₂HF₃O₂: 592,3; Tr es 1,47.

Siguiendo la misma ruta sintética para compuesto 3-04 usando los mismos reactivos e intermedios a menos que se indique otra cosa en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Tr (min)	[M+1]+	Método de HPLC	Intermedio/reactivo (R-03)
3-05	2,28	450,3	1	I-09d / Ciclopantanamina (R-03b)
3-06	2,18	422,2	3	I-09d / Ciclopropanamina (R-03c)
3-07	2,05	493,3	3	I-09d / (1-metil-4-piperidil)metanamina (R-03d)
3-08	2,02	465,2	3	I-09d / 4-aminopiperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (R-03e)
3-09 (referencia)	2,61	458,2	3	I-09d / Anilina (R-03f)
3-10	2,18	426,2	3	I-09d / 2-aminoetanol (R-03 g)
3-11	3,48	478,2	3	I-09d / 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (R-03h)
3-12	3,24	440,2	3	I-09d / 2-metoxietanamina (R-03i)
3-13 (referencia)	2,33	472,2	3	I-09d / Fenilmelanamina (R-03j)
3-14	2,68	464,2	3	I-09d / Ciclopentilmelanamina (R-03k)
3-15	2,00	459,2	3	I-09d / Piridin-4-amina (R-03l)
3-16	2,07	466,2	3	I-09d / Tetrahidropiran-4-amina (R-03m)
3-17	2,34	493,2	3	I-09d / 4-amino-1-metil-piperidin-2-ona (R-03n)
3-18	2,70	479,2	3	I-09d / 4-aminopiperidin-2-ona (R-03o)
3-19	2,41	467,2	3	I-09d / 3-amino-N-metil-propanamida (R-03p)
3-20	1,82	505,2	3	I-09d / 1-ciclopropilpiperidin-4-amina (R-03q)
3-21 (referencia)	2,47	449	1	I-09c/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-22	1,92	467,3	4	I-06a/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-23	2,31	413,3	1	I-09e/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-24	2,24	384	2	I-09e/ Ciclopantanamina (R-03b)
3-25	1,86	515,3	3	I-09f/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-26	1,86	479,2	3	I-09g/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-27	1,95	465,2	3	I-09h/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-28	1,81	515,3	3	I-09i/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-29	2,08	475,3	1	I-09j/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-30	1,55	476,3	3	I-09k/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-31	1,78	478,3	3	I-09l/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-32	1,98	541,3	3	I-09m/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-33	1,82	479,3	3	I-09n/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-34	1,70	489,3	1	I-09o/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-35	1,74	493,3	1	I-09p/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-36	1,77	495,3	1	I-09q/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-37	1,82	492,3	3	I-09r/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-38	2,34	449,2	3	I-09l/ Ciclopantanamina (R-03b)
3-39	2,41	492,3	3	I-09l/ (1-metil-4-piperidil)metanamina (R-03d)
3-40	2,78	465,2	3	I-09s/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-41	1,90	493,3	3	I-09t/ 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-42	1,89	507,3	3	I-09t/ (1-metil-4-piperidil)metanamina (R-03d)
3-45	2,16	494,3	6	I-09d / 4-amino-1-metil-ciclohexanol (R-03r)
3-46	1,53	483,3	1	I-09u / 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-47	2,11	533,2	1	I-09v / 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-48	1,82	519,4	1	I-09t / 1-ciclopropilpiperidin-4-amina (R-03q)
3-49	1,84	533,4	1	I-09t / (1-ciclopropil-4-piperidil)metanamina (R-03s)
3-50	1,79	519,4	6	I-09t / 8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina (R-03t)
3-51	1,80	519,4	6	I-09t / 3-metil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-amina (R-03u)
3-52	1,79	529,4	6	I-09t / 2,2-difluoro-1-metil-piperidin-4-amina (R-03v)
3-53	1,82	519,4	6	I-09w / 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-54	1,78	507,4	6	I-09x / 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-55	1,72	509,4	6	I-09y / 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
3-56	1,74	467,4	6	I-09z / 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)

Preparación del compuesto 3-43: 2-(5-metil-2-furil)-4-[(1-metil-4-piperidil)amino]-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-6-ol; ácido 2,2,2-trifluoroacético

- 5 A una solución de compuesto 3-04 (50 mg, 0,101 mmol) en DCM (10 ml) se añadió BBr₃ (254,26 mg, 1,01 mmol) lentamente a 0 °C, la solución se agitó a 0 °C durante 2 h en atmósfera de N₂. Entonces, la solución se inactivó con agua y concentró para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. (General Método 3) para dar el compuesto 3-43 (11 mg, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 465,3 calc. para

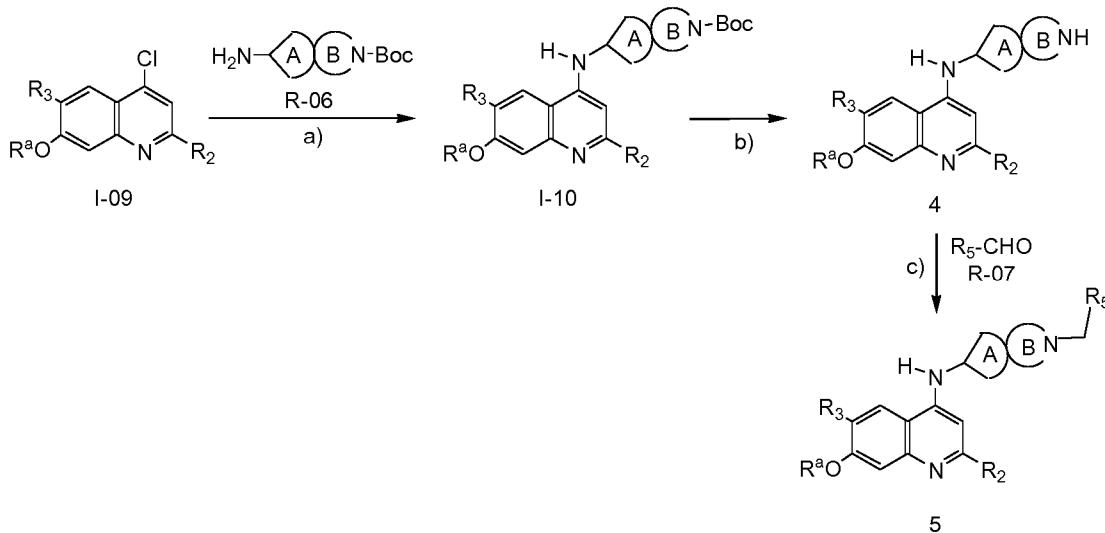
$C_{27}H_{36}N_4O_3.C_2HF_3O_2$: 578,2; Tr es 1,6.

Preparación del compuesto 3-44: 2-(5-metil-2-furil)-4-[(1-metil-4-piperidil)metilamino]-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-6-ol; ácido 2,2,2-trifluoroacético

5

Compuesto 3-44 se obtuvo de una manera análoga a compuesto 3-43 partiendo de compuesto 3-07. Purificado por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 3). Y: 21 %, como sal de TFA ESI-MS ($M+1$): 479,3 calc. para $C_{28}H_{38}N_4O_3.C_2HF_3O_2$: 592,3; Tr es 1,74.

10 Ruta sintética 3 b



Condiciones: a) R-06 (1 equiv.), $Pd_2(dbu)_3$ (0,1 equiv.), BINAP (0,1 equiv.), Cs_2CO_3 (2 equiv.) en dioxano, mw, 5 h a 130 °C; b) HCl/MeOH (4 N), 5 h a TA; c) R-07 (3 equiv.) en MeOH, 1 h a TA, entonces $NaBH(OAc)_3$ (3 equiv.), durante una noche a TA.

15

En el esquema anterior R₂ es arilo o heteroarilo; R₃ es H, Cl, OCF₃ u Oalquilo(C₁-C₆); R₅ es H o alquilo(C₁-C₆) y R^a es una cadena de hidrocarburo, que contiene átomos de nitrógeno y/u oxígeno.

20 Preparación del intermedio I-10a: 3-[[6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]amino]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

A una solución de intermedio I-09d (400 mg, 1 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) Cs_2CO_3 (650 mg, 2 mmol), BINAP (70 mg), $Pd_2(dbu)_3$ (100 mg), y R-06a comercialmente disponible: 3-amino-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (224 mg 1 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 5 h al microondas. La solución se concentró y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 3), para dar intermedio I-10a (200 mg, 17 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS ($M+1$): 605,3 calc. para $C_{35}H_{43}N_4O_5$: 604,3.

30

Preparación del intermedio I-10b: 2-[[6-metoxi-2-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]amino]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

A una solución de intermedio I-09l (200 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) Cs_2CO_3 (325 mg, 1 mmol), BINAP (35 mg, catalizador), $Pd_2(dbu)_3$ (50 mg) y R-06b comercialmente disponible: 2-amino-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,75 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 12 h. La solución se concentró y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 3), para dar intermedio I-10b (80 mg, 17 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS ($M+1$): 604,3 calc. para $C_{35}H_{49}N_5O_4$: 603,3.

Preparación del intermedio I-10c: 2-[[2-(5-ethyl-2-furil)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]amino]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

45 Intermedio I-10c se obtuvo partiendo de I-09t de una manera análoga a intermedio I-10b. 44 % de rendimiento. ESI-MS ($M+1$): 619,3 calc. para $C_{36}H_{50}N_4O_5$

Preparación del intermedio I-10d: 3-[2-(5-etil-2-furil)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]amino]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

5 Intermedio I-10d se obtuvo partiendo de I-09t de una manera análoga a intermedio I-10a. 24 % de rendimiento. ESI-MS (M+1): 619,4 calc. para C₃₆H₅₀N₄O₅

Preparación del compuesto 4-01: N-(7-azaespiro[3.5]nonan-3-il)-6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

10 A una solución de intermedio I-10a (60,4 mg, 0,1 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió HCl/MeOH (5 ml, 4 M), la solución se agitó a TA durante 5 h. La solución se concentró para dar el compuesto 4-01 como sal de TFA (49 mg, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 505,3 calc. para C₃₀H₄₀N₄O₃ C₂HF₃O₂: 618,3; Tr es 2,29.

15 Preparación del compuesto 4-02: N-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-6-metoxi-2-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; clorhidrato

Compuesto 4-02 se obtuvo como sal de HCl partiendo de I-10b de una manera análoga a compuesto 4-01. 92 % de rendimiento. ESI-MS (M+1): 504,3 calc. para C₃₀H₄₁N₅O₂.ClH: 539,3; Tr es 1,89

20 Preparación del compuesto 4-03: N-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-(5-etil-2-furil)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

25 Compuesto 4-03 se obtuvo como sal de TFA partiendo de I-10c de una manera análoga a compuesto 4-01. Purificación por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 3), 34 % de rendimiento. ESI-MS (M+1): 519,4 calc. para C₃₁H₄₂N₄O₃.C₂HF₃O₂: 632,3; Tr es 1,85.

30 Preparación del compuesto 4-04: N-(7-azaespiro[3.5]nonan-3-il)-2-(5-etil-2-furil)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; clorhidrato

35 Compuesto 4-04 se obtuvo como sal de HCl partiendo de I-10d de una manera análoga a compuesto 4-01. 89 % de rendimiento. ESI-MS (M+1): 519,4 calc. para C₃₁H₄₂N₄O₃. HCl: 554,3.

Preparación del compuesto 5-01: 6-metoxi-N-(7-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-3-il)-2-(5-metil-2-furil)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

40 A una solución de compuesto 4-01 (50,5 mg, 0,1 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió R-07a: (HCHO)_n (9 mg, 0,3 mmol). La solución se agitó a t.a. durante 1 h, entonces se añadió NaBH(OAc)₃ (25 mg, 0,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 3), para dar el compuesto 5-01 como sal de TFA (25 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 519,3 calc. para C₃₁H₄₂N₄O₃.C₂HF₃O₂: 632,3; Tr es 2,29.

45 Siguiendo la misma ruta sintética para compuesto 5-01 usando los mismos reactivos a menos que se indique otra cosa en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	T _r (min)	[M+1] ⁺	Método de HPLC	R-06
5-02	2,22	519,3	3	2-amino-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (R-06b)
5-03	2,16	505,3	3	2-amino-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (R-06c)
5-04	2,36	505,3	3	3-amino-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (R-06d)

Preparación del compuesto 5-05: 6-metoxi-N-(7-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

50 Compuesto 5-05 se obtuvo partiendo de 4-02 de una manera análoga a compuesto 5-01. Purificación por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 3), 35 % de rendimiento. ESI-MS (M+1): 518,4 calc. para C₃₁H₄₃N₅O₂. C₂HF₃O₂: 631,3; Tr es 1,83.

55 Preparación del compuesto 5-06: 2-(5-etil-2-furil)-6-metoxi-N-(7-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

Compuesto 5-06 se obtuvo partiendo de 4-03 de una manera análoga a compuesto 5-01. Purificación por HPLC prep.

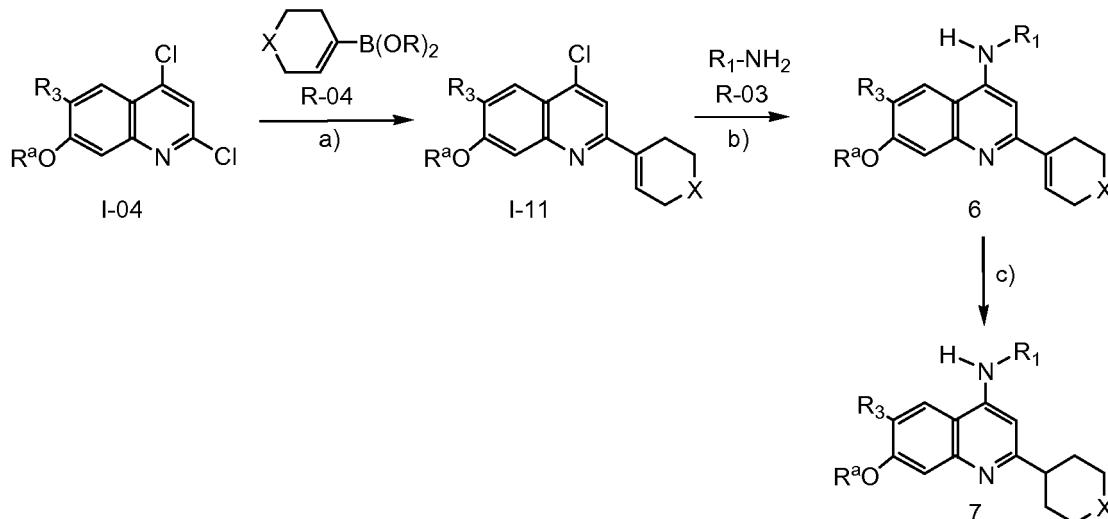
(Procedimiento general, Método 6), 19 % de rendimiento. ESI-MS ($M+1$): 533,4 calc. para $C_{32}H_{44}N_4O_3$. $C_2HF_3O_2$: 646,3; Tr es 1,88.

Preparación del compuesto 5-07: 2-(5-etyl-2-furil)-6-metoxi-N-(7-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-3-il)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

Compuesto 5-07 se obtuvo partiendo de 4-04 de una manera análoga a compuesto 5-01. Purificación por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 6), 96 % de rendimiento. ESI-MS ($M+1$): 533,5 calc. para $C_{32}H_{44}N_4O_3$. $C_2HF_3O_2$: 646,3; Tr es 1,90.

10

Ruta sintética 4



15

Condiciones: a) R-04 (1 equiv.), Pd(*Ph*₃)₄ (0,3 equiv.), K₂CO₃ (2 equiv.), en dioxano/agua (5/1), mw, 1 h a 120 °C; b) R-03 (3 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,3 equiv.), BINAP (0,3 equiv.), Cs₂CO₃ (4 equiv.), en 1,4-dioxano, mw, 1 h a 110 °C; c) H₂, Pd/C en EtOH, durante una noche a TA.

20

En el esquema anterior R₁ es ciclo (Cy) o una cadena de hidrocarburo, que opcionalmente contiene átomos de nitrógeno, oxígeno y/o flúor, donde Cy es un arilo, heteroarilo, carbociclo o anillo heterocíclico; R₃ es Oalquilo(C₁-C₆); R^a es una cadena de hidrocarburo, que contiene átomos de nitrógeno y X es átomo de carbono u oxígeno.

Preparación del intermedio I-11a: 4-cloro-2-(ciclohexen-1-il)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolona

A una solución de intermedio I-04a (708 mg, 2 mmol) en dioxano/agua (5/1 ml) se añadieron K₂CO₃ (27 mg, 0,20 mmol), Pd(PPh₃)₄ (233 mg, 30 %), 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-04i) (416 mg, 2 mmol), la solución se calentó a 120 °C al MW durante 1 h, y entonces la mezcla se concentró y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (gradiente de eluyente PE:EA=1:0 a 3:1) para dar intermedio I-11 a (0,4 g, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS ($M+1$): 401 calc. para $C_{23}H_{29}ClN_2O_2$: 400,2.

Preparación del compuesto 6-01: 2-(ciclohexen-1-il)-6-metoxi-N-(1-metil-4-piperidil)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

35

Compuesto 6-01 se obtuvo de una manera análoga a compuesto 1-01 partiendo de intermedio I-11a. Purificado por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 5). Y: 20 %, como sal de TFA. ESI-MS ($M+1$): 479,6 calc. para $C_{29}H_{42}N_4O_2C_2HF_3O_2$: 592,3; Tr es 1,48.

40

Siguiendo la misma ruta sintética para compuesto 6-01 y usando los reactivos indicados en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Tr (min)	[M+1] ⁺	Método de HPLC	reactivo
6-02	2,65	481,3	3	2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-04j)

Preparación del compuesto 6-03: 4-[2-(ciclohexen-1-il)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-

quinolil]amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de intermedio I-11a (150 mg, 374,12 umol) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (R-03x) (374,6 mg, 1,87 mmol) en dioxano (30 ml) se añadieron sucesivamente Pd₂(dba)₃ (68,5 mg, 74,82 umol), BINAP (93,2 mg, 149,65 umol) y Cs₂CO₃ (304,8 mg, 935,30 umol). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 36 h en atmósfera de N₂. Entonces, la mezcla se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con EtOAc (2x40 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml), se secó con Na₂SO₄, concentró y purificó por TLC prep. (DCM:MeOH = 10:1) para dar compuesto 6-03 (156 mg 73,83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 565,4 calc. para C₃₃H₄₈N₄O₄.

10

Preparación del compuesto 7-01: 2-ciclohexil-6-metoxi-N-(1-metil-4-piperidil)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución de compuesto 6-01 (47,8 mg, 0,1 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió Pd/C (15 mg) en atmósfera de H₂. La solución se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró para dar el compuesto producto deseado 7-01 como sal de TFA (0,048 g, 95 % de rendimiento), ESI-MS (M+1): 481 calc. para C₂₉H₄₄N₄O₂C₂HF₃O₂: 594,3; Tr es 1,54.

Preparación del compuesto 7-02: 6-metoxi-N-(1-metil-4-piperidil)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-2-tetrahidropiran-4-ilquinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

Compuesto 7-02 se obtuvo de una manera análoga a compuesto 7-01 partiendo de compuesto 6-02. 63,5 % de rendimiento, como sal de TFA. ESI-MS (M+1): 483,3 calc. para C₂₃H₄₂N₄O₃C₂HF₃O₂: 596,3; Tr es 2,44.

25 Preparación del compuesto 7-03: 4-[2-ciclohexil-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Compuesto 7-03 se obtuvo de una manera análoga a compuesto 7-01 partiendo de compuesto 6-03. 99 % de rendimiento. ESI-MS (M+1): 567,5 calc. para C₃₃H₅₀N₄O₄

30

Preparación del compuesto 7-04: 2-ciclohexil-6-metoxi-N-(4-piperidil)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

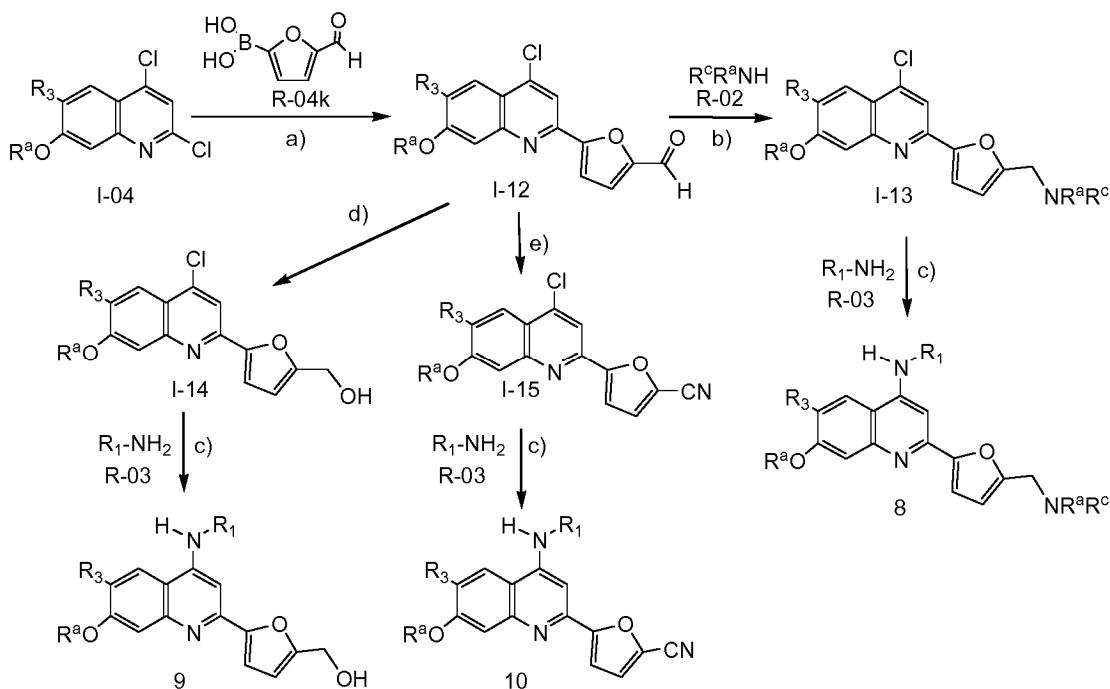
Una solución de compuesto 7-03 (65,00 mg, 114,68 umol) en HCl/EtOAc (1,0 M, 20,00 ml) se agitó a 16 °C durante 4 horas. Entonces, la mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1) para proporcionar el producto deseado 7-04 como sal de TFA (40,3 mg, 60,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 467,4 calc. para C₂₈H₄₂N₄O₂C₂HF₃O₂: 580,3; Tr es 1,73.

40 Preparación del compuesto 7-05: 2-ciclohexil-N-(1-isopropil-4-piperidil)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una mezcla de compuesto 7-04 (90 mg, 178,88 umol) y acetona (62,4 mg, 1,07 mmol) en THF (30 ml) se añadieron AcOH (64,5 mg, 1,07 mmol) y NaBH₃CN (67,5 mg, 1,07 mmol) en una porción a 16 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 50 °C durante 15 horas. Entonces, la mezcla se enfrió a 16 °C, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1) para proporcionar el producto deseado 7-05 como sal de TFA (38 mg, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 509,5 calc. para C₃₁H₄₈N₄O₂C₂HF₃O₂: 622,3; Tr es 1,81.

50

Ruta sintética 5



Condiciones: a) R-04k (0,9 equiv.), Pd(Ph_3)4 (0,1 equiv.), Na_2CO_3 (3 equiv.), en dioxano/agua (5/1), mw, 2 h a 110 °C; b) R-02 (3 equiv.), NaBH_3CN (5 equiv.) en MeOH, 12 h a TA; c) R-03 (5 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,3 equiv.), x-Phos (0,2 equiv.), t-BuOK (1,5 equiv.), en tolueno, mw, 2 h. a 130 °C; d) dicloruro fenilfosfónico (2 equiv.), piridina (4 equiv.), $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ (1 equiv.), en MeOH/DCM (1/4), 15 h a TA, entonces, NaBH_3CN (9 equiv.), 12 h a TA.

5

En el esquema anterior R_3 , R^a y R^c son como se han definido anteriormente y R_1 es ciclo (Cy) o una cadena de hidrocarburo, que opcionalmente contiene átomos de nitrógeno, oxígeno y/o flúor, donde Cy es un arilo, heteroarilo, 10 carbociclo o anillo heterocíclico; R_3 es Oalquilo(C_1-C_6) y R^a es una cadena de hidrocarburo, que contiene átomos de nitrógeno.

Preparación del intermedio I-12a: 5-[4-cloro-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-2-quinolil]furan-2-carbaldehído

15 A una solución de intermedio I-04a (1 g, 2,8 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (15/3 ml) se añadieron Na_2CO_3 (890 mg, 8,4 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (323 mg, 0,28 mmol) y ácido (5-formil-2-furil)borónico (R-04k) (347 mg, 2,52 mmol). La solución se calentó a 110 °C durante 2 h. al microondas. La mezcla se concentró y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtraron y concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por TLC prep. para dar intermedio I-12a (0,5 g, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ESI-MS ($M+1$): 415 calc. $C_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4$: 414,1.

Preparación del intermedio I-13a: 1-[5-[4-cloro-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-2-quinolil]-2-furyl-N,N-dimetilmetanamina

25 A una solución de intermedio I-12a (180 mg, 0,43 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió dimetilamina (R-02b) (105 mg, 1,30 mmol). La solución se agitó a t.a. durante 1,5 h, entonces, se añadió NaBH_3CN (135 mg, 2,15 mol) a la solución. La solución se agitó a t.a. durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1) para obtener intermedio I-13a puro (100 mg, 52 % de rendimiento) 30 en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS ($M+1$): 444 calc. para $C_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_3$: 443,2.

Preparación del compuesto 8-01: 2-[5-(dimetilamino)metil]-2-furyl-6-metoxi-N-(1-metil-4-piperidil)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

35 A una solución de intermedio I-13a (80 mg, 0,18 mmol) en tolueno (5 ml) se añadieron t-BuOK (0,27 ml, 0,27 mmol), x-Phos (17 mg, 0,036 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (49 mg, 0,054 mmol) y R-03a: 1-metilpiperidin-4-amina (119 mg, 0,9 mmol). La solución se calentó a 130 °C durante 2 h al microondas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó (Procedimiento general, Método 1) para obtener compuesto 8-01 puro como sal de TFA 40 (20,7 mg, 22 % de rendimiento). ESI-MS ($M+1$): 522,3 calc. para $C_{30}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_3\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$: 635,3; Tr es 1,93.

Siguiendo la misma ruta sintética para compuesto 8-01 y usando los reactivos indicados en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Tr (min)	[M+1] +	Método de HPLC	reactivo
8-02	1,98	522,3	1	etanamina (R-02c)

5

Preparación del intermedio I-14a: [5-[4-cloro-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-2-quinolil]-2-furil]metanol

A una solución de intermedio I-12a (200 mg, 0,48 mmol) en MeOH (5 ml, se añadió NaBH₄ (91,2 mg, 2,4 mmol). La solución se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por TLC prep. para dar intermedio I-14a (0,1 g, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 417 calc. C₂₂H₂₅CIN₂O₄: 416,1.

Preparación del compuesto 9-01: [5-[6-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)amino]-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-2-quinolil]-2-furil]metanol; ácido 2,2,2-trifluoroacético

15

A una solución de intermedio I-14a (90 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió Cs₂CO₃ (0,21 g, 0,65 mmol), BINAP (0,027 g, 0,043 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,059 g, 0,065 mmol) y 1-metilpiperidin-4-amino (0,086 g, 0,65 mmol). La solución se calentó a 120 °C durante 5 h al microondas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 3) para obtener compuesto 9-01 como sal de TFA (10 mg, 8 %). ESI-MS (M+1): 495 calc. para C₂₈H₃₈N₄O₄C₂HF₃O₂: 608,2; Tr es 2,43.

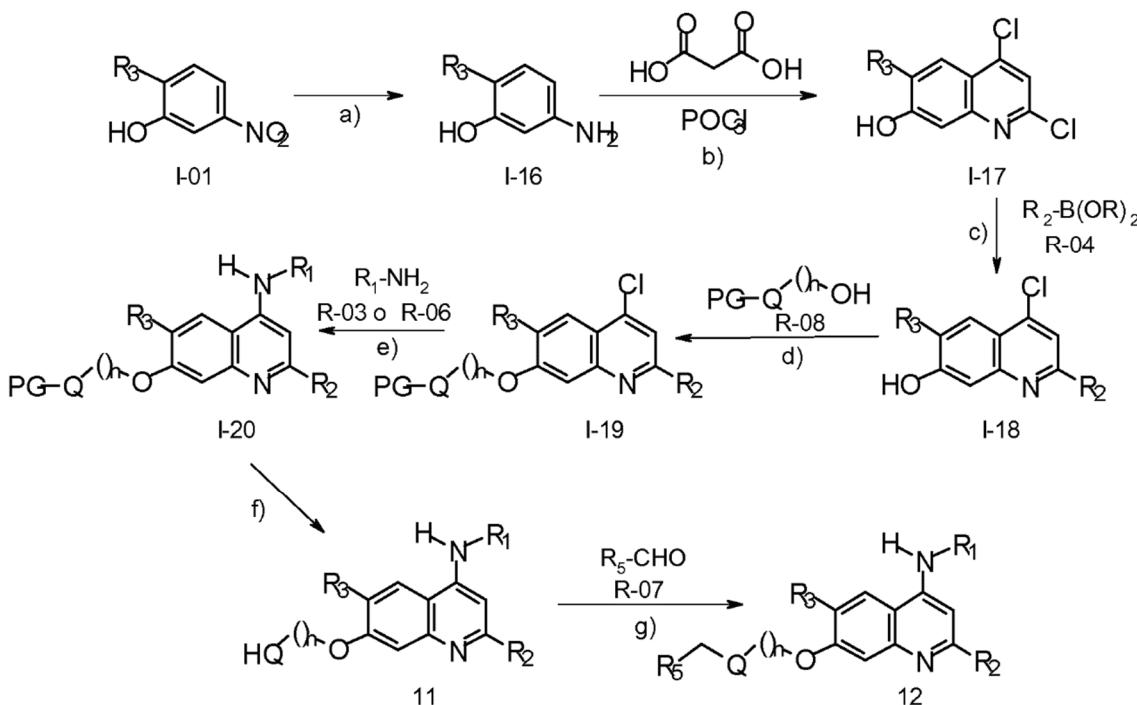
Preparación del intermedio I-15a: 5-[4-cloro-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-2-quinolil]furan-2-carbonitrilo

25 A una solución de intermedio I-12a (100 mg, 0,24 mmol) en MeOH/DCM (1/4 ml), se añadió dicloruro fenilfosfónico (94 mg, 0,48 mmol), piridina (76 mg, 0,96 mmol) y NH₂OH.HCl (16,7 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. Entonces, se añadió NaBH₃CN (135 mg, 2,15 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se concentró y se extrajo con AcOEtagua. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar intermedio I-15a (50 mg, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 412 calc. Para C₂₂H₂₂CIN₃O₃: 411,1.

Preparación del compuesto 10-01: 5-[6-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)-amino]-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-2-quinolil]furan-2-carbonitrilo; ácido 2,2,2-trifluoroacético

35 Compuesto 10-01 se obtuvo de una manera análoga a compuesto 9-01 partiendo de intermedio I-15a. Purificado por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1), 10 % de rendimiento, como sal de TFA. ESI-MS (M+1): 490 calc. para C₂₈H₃₅N₅O₃C₂HF₃O₂: 603,2; Tr es 1,91.

Ruta sintética 6
40



Condiciones: a) Pd/C en MeOH, atmósfera de H₂, TA durante 24 h; b) Ácido malónico (1,1 equiv.) en POCl₃, a 95 °C durante 12 h; c) R-04 (1,1 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.), en dioxano, K₂CO₃ (1,5 equiv.) en agua a 120 °C durante 12 h; d) R-08 (1,2 equiv.), Ph₃P (2 equiv.), DIAD (2 equiv.) a 0 °C durante 8 h; e) R-03 o R-06 (2 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,1 equiv.), BINAP (0,1 equiv.), Cs₂CO₃ (2 equiv.) en dioxano, 120 °C durante 12 h; f) HCl/ AcOEt, TA durante 3 h; g) R-07 (3 equiv.), NaBH(OAc)₃ (3 equiv.), HCOOH (1 equiv.) en dioxano, a 100 °C durante 2 h.

En el esquema anterior R₁, R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente; n es 0 a 3, R₅ es H o alquilo(C₁-C₆), Q es nitrógeno y PG es un grupo protector.

Preparación del intermedio I-16a: 5-amino-2-metoxi-fenol

A una solución de 2-metoxi-5-nitro-fenol comercialmente disponible: I-01a (40 g, 236,5 mmol) en MeOH (300 ml) se añadió Pd/C (3 g) en atmósfera de Ar. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H₂ (40 psi) a TA durante 24 h. Entonces, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar intermedio I-16a (25 g, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 140,1 calc. para C₇H₉NO₂: 139,06.

20 Preparación del intermedio I-17a: 2,4-dicloro-6-metoxi-quinolin-7-ol

A una mezcla de intermedio I-16a (4,91 g, 35,29 mmol) y ácido malónico (7,34 g, 70,57 mmol) se añadió POCl₃ (70 ml) en una porción a TA en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a TA durante 10 min, entonces se calentó a 95 °C y agitó durante 12 h. Entonces, la mezcla se enfrió a TA y concentró a presión reducida a 60 °C, para retirar POCl₃. El residuo se vertió en agua y se agitó durante 20 min. La fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/ EtOAc =2/1) para proporcionar intermedio I-17a (2,10 g, 24 % de rendimiento). ESI-MS (M+1): 244,0 calc. para C₂₃H₂₇ClN₂O₃: 242,9.

30 Preparación del intermedio I-18a: 4-cloro-6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)quinolin-7-ol

A una mezcla de intermedio I-17a (6 g, 24,58 mmol), R-04b:4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (5,63 g, 27,04 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (2,86 g, 2,46 mmol) en 1,6-dioxano (90 ml) se añadió K₂CO₃ (3,40 g, 36,87 mmol) en H₂O (30 ml) en una porción a TA en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a TA y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/ EtOAc =2/1) para proporcionar intermedio I-18a (2,1 g, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 290,1 calc. para C₁₅H₁₂ClNO₃: 289,05.

Preparación del intermedio I-19a: 4-[4-cloro-6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)-7-quinolil]oximetil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de intermedio I-18a (650 mg, 2,24 mmol), R-08a: 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (540,3 mg, 2,69 mmol) y PPh₃ (1,18 g, 4,48 mmol) en THF (50 ml), se añadió DIAD (907,34 mg, 4,48 mmol) en una porción a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 8 h. Entonces, la mezcla se enfrió a TA y se concentró. Se añadieron agua y AcOEt. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc =2/1) para proporcionar intermedio I-19a (700 mg, 64 % de rendimiento). ESI-MS (M+1): 487,3 calc. para C₂₆H₃₁CIN₂O₅: 486,2.

Siguiendo la misma ruta sintética para intermedio I-19a partiendo de I-17a y usando los reactivos indicados en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes intermedios:

Intermedio	[M+1]+	Reactivos
I-19b	473,1	4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04b) / 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (R-08b)
I-19c	501,3	4,4,5,5-tetrametil-2-(5-etil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04r) / 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (R-08a)
I-19d	486,3	2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol (R-04k) / 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (R-08a)

15 Preparación del intermedio I-20a: 4-[6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)-4-[(1-metil-4-piperidil)amino]-7-quinolil]oximetil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de intermedio I-19a (250 mg, 0,528 mmol) y R-03a comercialmente disponible: 1-metilpiperidin-4-amina (120,7 mg, 1,06 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), se añadieron Cs₂CO₃ (344,28 mg, 1,06 mmol) y Pd(dba)₂ (30,38 mg, 0,52 mmol) en una porción a TA en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo se purificó por gel de sílice (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar intermedio I-20a (100 mg, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

25 Siguiendo la misma ruta sintética para intermedio I-20a y usando los reactivos indicados en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes intermedios:

Intermedio	Rendimiento	[M+1]+	Intermedio / reactivos
I-20b	8 %	579,4	I-19a / (1-metil-4-piperidil)metanamina (R-03d)
I-20c	86 %	579,3	I-19a / 4-amino-1-metil-piperidin-2-ona (R-03n)
I-20d	56 %	691,4	I-19a / 2-amino-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (R-06b)
I-20e (19-03)	11 %	551,4	I-19b / 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
I-20f	17 %	579,3	I-19c / 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
I-20 g	38 %	593,4	I-19c / 4-amino-1-metil-piperidin-2-ona (R-03n)
I-20h	78 %	564,4	I-19d / 1-metilpiperidin-4-amina (R-03a)
I-20i	84 %	578,4	I-19d / (1-metil-4-piperidil)metanamina (R-03d)
I-20j	66 %	592,3	I-19d / 4-(aminometil)-1-metil-piperidin-2-ona (R-03w)
I-20k	96 %	507,3	I-19d / ciclopropanamina (R-03c)
I-20l	88 %	690,4	I-19d / 2-amino-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (R-06b)
I-20m	39 %	578,4	I-19d / 4-amino-1-metil-piperidin-2-ona (R-03n)

30 Preparación del compuesto 11-01: 6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)-N-(1-metil-4-piperidil)-7-(4-piperidilmetoxy)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución de intermedio I-20a (160 mg, 0,283 mmol) en EtOAc (10 ml), se añadió HCl/EtOAc (10 ml) en una porción a 25 °C en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. Entonces, la mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 3) para proporcionar el compuesto 11-01 como sal de TFA (100 mg, 76 % de rendimiento). ESI-MS (M+1): 465,3 calc. para C₂₇H₃₆N₄O₃.C₂HF₃O₂: 578,2; Tr es 1,65.

40 Siguiendo la misma ruta sintética para compuesto 11-01 partiendo del intermedio indicado en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Tr (min)	[M+1]+	Método de HPLC	Intermedio
11-02	1,70	479,4	6	I-20b
11-03	1,82	479,3	6	I-20f

(continuación)

Ejemplo	Tr (min)	[M+1]+	Método de HPLC	Intermedio
11-04	1,67	451,2	6	I-20e (19-03)
11-05	1,77	464,3	6	I-20h
11-06	1,81	478,3	6	I-20i
11-07	1,94	492,3	6	I-20j
11-08	2,15	407,2	6	I-20k
11-09	1,86	490,3	6	I-20l
11-10	1,77	491,4	6	I-20d
11-11	2,24	478,3	6	I-20m
11-12	1,99	493,3	6	I-20g
11-13	1,90	479,4	6	I-20c

Preparación del compuesto 12-01: 6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)-N-(1-metil-4-piperidil)-7-[(1-metil-4-piperidil)metoxi]quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

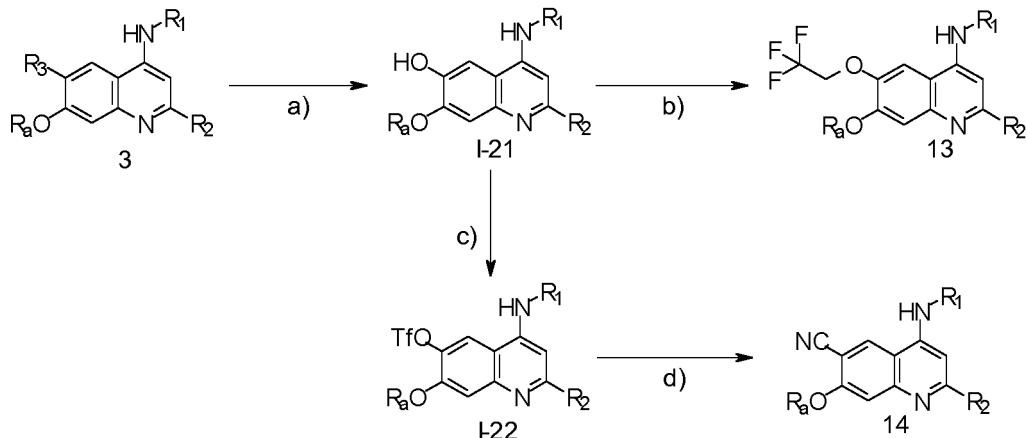
- 5 A una solución de compuesto 11-01 (80 mg, 0,172 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió R-07a: (HCHO)_n (46,53 mg, 0,516 mmol) NaBH(OAc)₃ (109,49 mg, 0,516 mmol) y HCOOH (8,27 mg, 0,172 mmol) en una porción a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a TA durante 10 min. Entonces se agitó a 100 °C y durante 2 h. El producto en bruto se purificó HPLC prep. (Procedimiento general, Método 3) para proporcionar el compuesto 12-01 como sal de TFA (15 mg, 14 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 479,4 calc. para 10 C₂₈H₃₈N₄O₃C₂HF₃O₂: 592,2; Tr es 1,66.

Siguiendo la misma ruta sintética para compuesto 12-01 partiendo del compuesto indicado en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Tr (min)	[M+1]+	Método de HPLC	Material de partida
12-02	1,61	465,3	6	11-04
12-03	1,79	519,4	6	11-10
12-04	1,93	492,3	6	11-11
12-05	2,00	507,3	6	11-12
12-06	1,90	493,4	6	11-13

15

Ruta sintética 7



- 20 Condiciones: a) BBr₃ (1 equiv.), DCM, 0 °C, 2 h; b) CF₃CH₂I (2 equiv.), DMF, 110 °C, 12 h; c) DIEA (2 equiv.), PhN(OTf)₂ (1,5 equiv.), DMF, 0 °C, 2 h, entonces, 25 °C, 12 h; d) Zn(CN)₂ (2 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (cat), DMF, 110 °C, 12 h.

En el esquema anterior R₁ es como se ha definido anteriormente; R₂ es arilo o heteroarilo; R₃ es OCH₃ y R^a es una cadena de hidrocarburo, que contiene átomos de nitrógeno y/u oxígeno

Preparación del compuesto 13-01: 2-(5-metil-2-furil)-N-(1-metil-4-piperidil)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

- 30 A una solución de compuesto I-21a (100 mg, 0,215 mmol, 3-43) en DMF (3 ml) se añadió CF₃CH₂I (113 mg, 0,540 mmol), la solución se calentó a 110 °C durante 12 horas. Entonces, la solución se purificó por HPLC prep.

(Procedimiento general, Método 6) para dar el compuesto 13-01 como sal de TFA (4 mg, 3,41 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS ($M+1$): 547,3 calc. para $C_{29}H_{37}F_3N_4O_3.C_2HF_3O_2$: 660,2; Tr es 1,78.

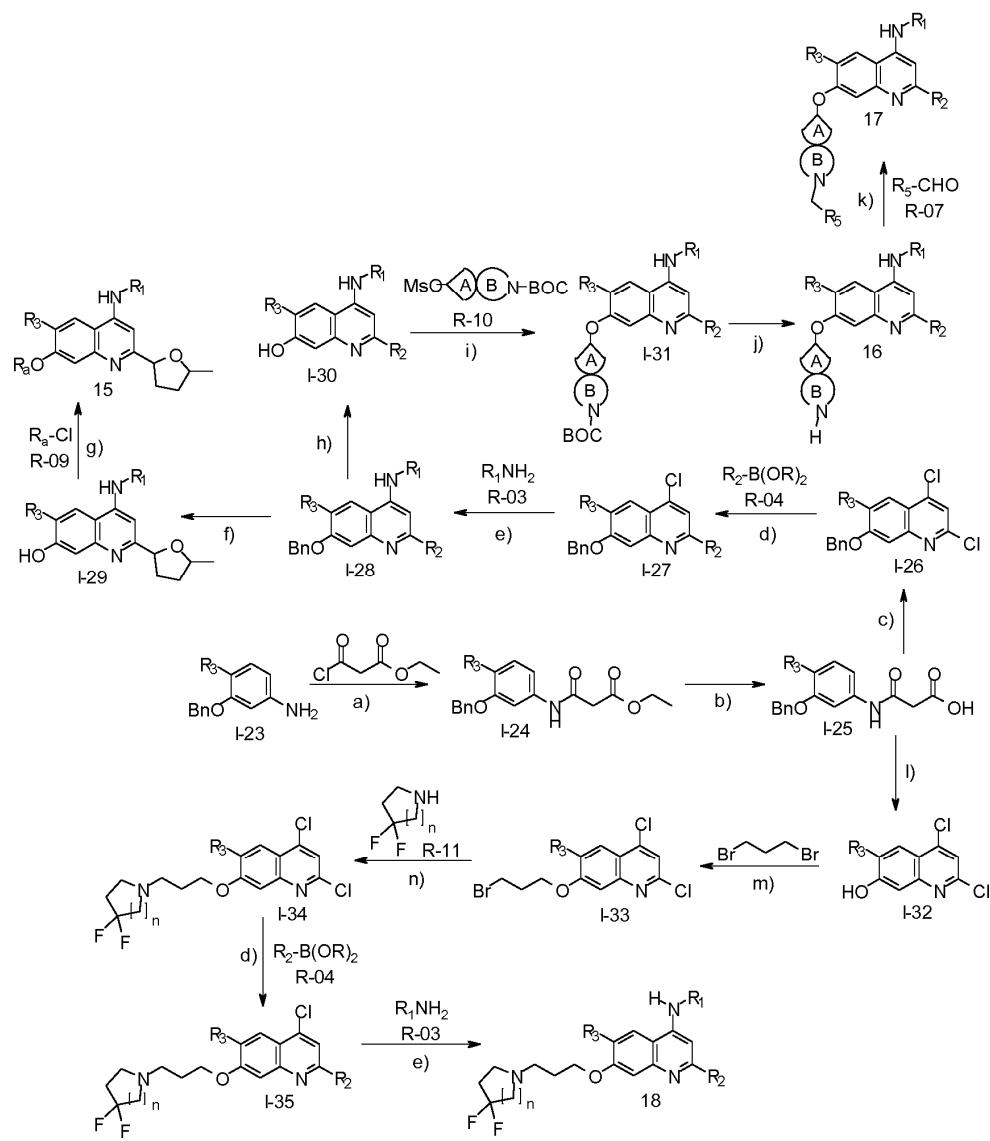
Preparación del intermedio I-22a: hidroxi(2-(5-metilfuran-2-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinolin-6-il)(trifluorometil)- λ^7 -sulfanodiona; ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución de compuesto I-21a (232 mg, 0,5 mmol, 3-43) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (202 mg, 1 mmol) y PhN(OTf)₂ (270 mg, 0,75 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 2 horas y se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, 10 Método 6) para dar el intermedio I-22a como sal de TFA (180 mg, 60,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 597,3 calc. para C₂₃H₃₅F₃N₄O₅S·C₂HF₃O₂: 660,2.

Preparación del compuesto 14-01: 2-(5-metil-2-furil)-4-[(1-metil-4-piperidil)amino]-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolina-6-carbonitrilo; ácido 2,2,2-trifluoroacético

15 A una solución de intermedio I-22a (100 mg, 0,168 mmol) en DMF (5 ml) se añadió Zn(CN)₂ (39 mg, 0,336 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg, Catalizador) y la solución se calentó a 110 °C durante 12 horas. Entonces, la solución se concentró y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 6) para dar 14-01 como
20 sal de TFA (58 mg, 72,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 474,2 calc. para C₂₃H₃₅F₃N₅O₂.C₂HF₃O₂: 587,2; Tr es 1,68.

Ruta sintética 8



Condiciones: a) Et₃N (2 equiv.), 3-cloro-3-oxo-propanoato de etilo (1,1 equiv.), DCM, 0 °C, entonces 25 °C, 12 h; b) LiOH-HzO (1,5 equiv.), THF/MeOH/HzO (3:3:2), 25 °C, 16 h; c) POCl₃ (20 equiv.), 90 °C, 2 h; d) R-04 (1,05 equiv.), K₂CO₃ (1,5 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.), dioxano, 100 °C, 16 h; e) R-03 (2 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,1 equiv.), Binap (0,1 equiv.), Cs₂CO₃ (2 equiv.), dioxano, 110-120 °C, 16 h; f) Pd/C, H₂ (50 Psi), MeOH, 50 °C, 16 h; g) R-09 (1,2 equiv.), Cs₂CO₃ (2 equiv.), DMF, 100 °C, 16 h; h) Pd/C, H₂ (50 Psi), MeOH, 25 °C, 16 h; i) R-10 (1,2 equiv.), Cs₂CO₃ (2 equiv.), DMF, 100 °C, 16 h; j) HCl/EtOAc, 25 °C, 2 h; k) R-07 (3 equiv.), NaBH(OAc)₃ (3 equiv.), HCOOH (1 equiv.), MeOH, 50-70 °C, 16 h; l) POCl₃ (20 equiv.), 105 °C, 4 h; m) 1,3-dibromopropano (1,2 equiv.), K₂CO₃ (2,5 equiv.), CH₃CN, 60 °C, 88 h; n) R-11 (1,5 equiv.), K₂CO₃ (2 equiv.), CH₃CN, 50 °C, 16-72 h.

5

En el esquema anterior R₁ es como se ha definido anteriormente; R₂ es arilo o heteroarilo; R₃ es H, Cl, OCF₃ u Oalquilo(C₁-C₆); R^a es una cadena de hidrocarburo, que contiene átomos de nitrógeno y/u oxígeno y R₅ es H o alquilo(C₁-C₆).

15 Preparación del intermedio I-24a: 3-(3-benciloxi-4-metoxi-anilino)-3-oxo-propanoato de etilo

A la mezcla de I-23a: 3-benciloxi-4-metoxi-anilina (35 g, 0,153 mol) y TEA (30,87 g, 0,306 mol) en DCM (1 l) se añadió gota a gota 3-cloro-3-oxo-propanoato de etilo (25,245 g, 0,168 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas, se vertió en agua (2 l) y se extrajo con DCM 2 veces. La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para proporcionar I-24a (40 g, 76,3 %). ESI-MS (M+1): 344,2 calc. para C₁₉H₂₁NO₅: 343,1.

Preparación del intermedio I-25a: ácido 3-(3-benciloxi-4-metoxi-anilino)-3-oxo-propanoico

A una mezcla de intermedio I-24a (20,40 g, 59,41 mmol) en THF (100 ml), MeOH (100 ml) y H₂O (67 ml) se añadió LiOH•H₂O (3,74 g, 89,12 mmol) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. El disolvente orgánico se retiró por evaporación rotatoria al vacío a 45 °C. El residuo se vertió en hielo-agua (p/p = 1/1) (200 ml) y se agitó durante 10 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se secó al vacío para proporcionar I-25a (19,30 g, 61,21 mmol, en bruto) en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS (M+1): 316,2 calc. para C₁₇H₁₇NO₅ 315,1.

30

Preparación del intermedio I-26a: 7-benciloxi-2,4-dicloro-6-metoxi-quinolina

Intermedio I-25a (7,00 g, 22,20 mmol) se suspendió en POCl₃ (68,08 g, 443,99 mmol) en un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas en atmósfera de N₂. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y concentró para retirar POCl₃. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente PE:EtOAc = 50:1 a 10:1) para dar I-26a (2,50 g, 33,69 % de rendimiento). ESI-MS (M+1): 334,2 calc. para C₁₇H₁₃Cl₂NO₂: 333,0

40

Preparación del intermedio I-27a: 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)quinolina

Una solución de intermedio I-26a (900,00 mg, 2,69 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04b) (588,32 mg, 2,83 mmol), K₂CO₃ (558,30 mg, 4,04 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (311,19 mg, 269,30 umol) en dioxano (10 ml) se desgasificó y después se calentó a 100 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Entonces, la mezcla de reacción se vertió en H₂O (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 mlX3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (40 ml), secó sobre Na₂SO₄ anhidro, concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (gradiente de eluyente PE:EtOAc = 30:1 a 5:1) para proporcionar I-27a (500,00 mg, 48,93 % de rendimiento). ESI-MS (M+1): 380,1 calc. para C₂₂H₂₂CINO₃: 379,1.

45

Preparación del intermedio I-28a: 7-benciloxi-6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)-N-(1-metil-4-piperidil)quinolin-4-amina

Una solución de I-27a (500,00 mg, 1,32 mmol), 1-metil-piperidin-4-ilamina (R-03a) (300,63 mg, 2,63 mmol), Pd₂(dba)₃ (120,54 mg, 131,63 umol), BINAP (81,96 mg, 131,63 umol) y Cs₂CO₃ (857,78 mg, 2,63 mmol) en DIOXANO (10 ml) se desgasificó y después se calentó a 110 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Entonces, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH=10:1) para proporcionar I-28a (400,00 mg, 66,23 % de rendimiento). ESI-MS (M+1): 458,2 calc. para C₂₈H₃₁N₃O₃: 457,2.

50

Preparación del intermedio I-29a: 6-metoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)amino]-2-(5-metiltetrahidrofuran-2-il)quinolin-7-ol

Una mezcla de I-28a (400,00 mg, 874,20 umol) y Pd/C (100,00 mg) en MeOH (20,00 ml) se agitó a 50 °C en atmósfera de H₂ (50 Psi) durante 16 horas. Entonces, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad para dar intermedio I-29a (300 mg, 92,38 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 372,3 calc. para C₂₁H₂₉N₃O₃: 371,2.

65 Preparación del compuesto 15-01: 6-metoxi-N-(1-metil-4-piperidil)-2-(5-metiltetrahidrofuran-2-il)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

Una mezcla de I-29a (200,00 mg, 538,40 umol), 1-(3-cloropropil)pirrolidina (R-09a) (95,39 mg, 646,08 umol) y Cs₂CO₃ (350,84 mg, 1,08 mmol) en DMF (5,00 ml) se desgasificó y purgó con N₂ durante 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por 5 HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1) para dar el compuesto 15-01 como sal de TFA (50,00 mg, 19,24 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. ESI-MS (M+1): 483,4 calc. para C₂₃H₄₂N₄O₃.C₂HF₃O₂: 596,3, Tr es 1,57.

Preparación del intermedio I-30a: 6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)-4-[(1-metil-4-piperidil)amino]quinolin-7-ol

10 A una solución de I-28a (457,00 mg, 998,78 umol) en MeOH (50 ml) se añadió Pd/C (119,85 mg, 998,78 umol) en atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (50 psi) a 25 °C durante 16 horas. Entonces, la mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1 15 para dar I-30a (350,00 mg, 95,37 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 368,2 calc. para C₂₁H₂₅N₃O₃: 367,2.

Preparación del intermedio I-31a: 6-[[6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)-4-[(1-metil-4-piperidil)amino]-7-quinolil]oxi]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo

20 A una mezcla de I-30a (100,00 mg, 272,15 umol) y 6-metilsulfoniloxi-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (R-10a) (95,15 mg, 326,58 umol) en DMF (5,00 ml) se añadió Cs₂CO₃ (177,35 mg, 544,31 umol) en una porción a 25 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Entonces, la mezcla se concentró y se purificó por TLC prep. para dar I-31a (60,00 mg, 39,18 % de rendimiento). ESI-MS (M+1): 563,3 calc. para C₃₂H₄₂N₄O₅: 25 562,3.

Preparación del intermedio I-31b: 2-[[6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)-4-[(1-metil-4-piperidil)amino]-7-quinolil]oxi]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

30 Intermedio I-31b se obtuvo de una manera análoga a intermedio I-31a usando 2-metilsulfoniloxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (R-10b). 19 % de rendimiento. ESI-MS (M+1): 591,3 calc. para C₃₄H₄₆N₄O₅: 590,3.

Preparación del compuesto 16-01: 7-(2-azaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)-N-(1-metil-4-piperidil)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

40 I-31a (20,00 mg, 35,54 umol) se disolvió en HCl/EtOAc (5,00 ml) en un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas en atmósfera de N₂. Entonces, la mezcla se concentró, purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 6) para dar 16-01 como sal de TFA (12,00 mg, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 463,3 calc. para C₂₇H₃₄N₄O₃.C₂HF₃O₂: 576,2, Tr es 1,97.

Preparación del compuesto 16-02: 7-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-iloxi)-6-metoxi-2-(5-metil-2-furil)-N-(1-metil-4-piperidil)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

45 Compuesto 16-02 se obtuvo de una manera análoga a compuesto 16-01 partiendo de I-31b. Purificación por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 6), 72 % de rendimiento. ESI-MS (M+1): 491,3 calc. para C₂₉H₃₈N₄O₃.C₂HF₃O₂: 604,3; Tr es 2,03.

50 Preparación del compuesto 17-01: 6-metoxi-7-[(2-metil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)oxi]-2-(5-metil-2-furil)-N-(1-metil-4-piperidil)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético Una mezcla de 16-01 (37,00 mg, 81,53 umol), (HCHO)_n (R-07a) (22,03 mg, 244,58 umol), NaBH(OAc)₃ (51,84 mg, 244,58 umol) y HCOOH (3,92 mg, 81,53 umol) en MeOH (5,00 ml) se desgasificó y purgó con N₂ durante 3 veces. La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Entonces, la mezcla se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1) para dar 17-01 como sal de TFA (9,00 mg, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. 55 ESI-MS (M+1): 477,4 calc. para C₂₃H₃₆N₄O₃.C₂HF₃O₂: 590,2; Tr es 1,64.

Preparación del compuesto 17-02: 6-metoxi-7-[(7-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)oxi]-2-(5-metil-2-furil)-N-(1-metil-4-piperidil)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

60 Compuesto 17-02 se obtuvo de una manera análoga a compuesto 17-01 partiendo de 16-02. Purificación por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1), 15 % de rendimiento. ESI-MS (M+1): 505,4 calc. para C₃₀H₄₀N₄O₃.C₂HF₃O₂: 618,3; Tr es 1,72.

Preparación del intermedio I-32a: 2,4-dicloro-6-metoxi-quinolin-7-ol

Intermedio I-25a (7,00 g, 22,2 mmol) se suspendió en POCl_3 (58,35 g, 380,57 mmol) en un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml. La mezcla se agitó a 105 °C durante 4 horas en atmósfera de N_2 . Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y concentró para retirar POCl_3 . El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente PE:EtOAc = 50:1 a 10:1) para dar I-32a (1,40 g, 27,4 % de rendimiento). ESI-MS ($M+1$): 244,1 calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$: 242,99.

Preparación del intermedio I-33a: 7-(3-bromopropoxi)-2,4-dicloro-6-metoxi-quinolina

A una solución de I-32a (3 g, 12,29 mmol) y 1,3-dibromopropano (2,98 g, 14,75 mmol) en MeCN (60 ml) se añadió 10 K_2CO_3 (4,25 g, 30,73 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 88 horas. Entonces, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se diluyó con 100 ml de agua y se filtró. La torta de filtro se concentró al vacío y purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (se eluyó con PE:EtOAc = 30:1~MeOH puro) para dar intermedio I-33a (1 g, 22,29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS ($M+1$): 364,1 calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{NO}_2$: 362,94.

15

Preparación del intermedio I-34a: 2,4-dicloro-7-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propoxi]-6-metoxi-quinolina

A una solución de I-33a (500 mg, 1,37 mmol) y 3,3-difluoropirrolidina (R-11a) (220 mg, 2,06 mmol) en MeCN (50 ml) se añadió K_2CO_3 (378 mg, 2,74 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 88 horas. Entonces, la mezcla de reacción 20 se concentró al vacío para dar un residuo que se repartió entre 100 ml de DCM y 100 ml de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mlx3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar intermedio I-34a crudo (600 mg, crudo) en forma de un sólido de color gris que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS ($M+1$): 391,2 calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 390,1.

25

Preparación del intermedio I-34b: 2,4-dicloro-7-[3-(4,4-difluoro-1-piperidil)propoxi]-6-metoxi-quinolina

Intermedio I-34b se obtuvo de una manera análoga a intermedio I-34a usando 4,4-difluoropiperidina (R-11b). ESI-MS ($M+1$): 405,2 calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 404,09.

30

Preparación del intermedio I-35a: 4-cloro-7-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propoxi]-2-(5-etil-2-furil)-6-metoxi-quinolina

Una mezcla de I-34a (600 mg, 1,53 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-etil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano (R-04r) (408 mg, 1,84 mmol), K_2CO_3 (529 mg, 3,83 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (177 mg, 153,00 umol) en dioxano (10 ml) y H_2O (10 ml) se desgasificó y purgó con N_2 durante 3 veces, y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h en atmósfera de N_2 . Entonces, 35 la mezcla de reacción se extrajo con DCM (50 mlx3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (se eluyó con PE:EtOAc = 10:1- MeOH puro) para dar intermedio I-35a (400 mg, 57,98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. ESI-MS ($M+1$): 451,3 calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 450,15.

40

Preparación del intermedio I-35b: 4-cloro-7-[3-(4,4-difluoro-1-piperidil)propoxi]-2-(5-etil-2-furil)-6-metoxi-quinolina

Intermedio I-35b se obtuvo de una manera análoga a intermedio I-35a. 35 % de rendimiento. ESI-MS ($M+1$): 465,3 calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 464,17.

45

Preparación del compuesto 18-01: 7-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propoxi]-2-(5-etil-2-furil)-6-metoxi-N-(1-metil-4-piperidil)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

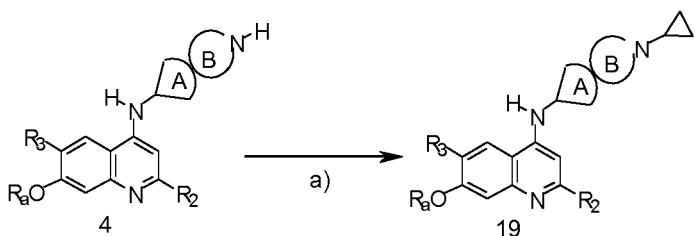
Una mezcla de I-35a (200 mg, 443,55 umol), 1-metil-piperidin-4-ilamina (R-03a) (101 mg, 887,10 umol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (41 mg, 44,36 umol), BINAP (28 mg, 44,36 umol) y Cs_2CO_3 (289 mg, 887,10 umol) en dioxano (10 ml) se desgasificó 50 y purgó 3 veces con N_2 , y entonces la mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h en atmósfera de N_2 . Entonces, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó sucesivamente por TLC prep. (DCM:MeOH = 10:1) y HPLC prep. (Procedimiento general, Método 6) para dar el compuesto 18-01 como sal de TFA (11 mg, 3,56 %) en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS ($M+1$): 529,4 calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$: 642,2; Tr es 1,80.

55

Preparación del compuesto 18-02: 7-[3-(4,4-difluoro-1-piperidil)propoxi]-2-(5-etil-2-furil)-6-metoxi-N-(1-metil-4-piperidil)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

Compuesto 18-02 se obtuvo de una manera análoga a compuesto 18-01 partiendo de I-35b. Purificación por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 6), 6,6 % de rendimiento. ESI-MS ($M+1$): 543,4 calc. para 60 $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$: 656,3; Tr es 1,80.

Ruta sintética 9



Condiciones: a) (1-ethoxyclopropoxy)-trimethyl-silano (6 equiv.), NaBH₃CN (6 equiv.), AcOH (6 equiv.), MeOH, 60 °C, 16 h.

5

En el esquema anterior R₂ es arilo o heteroarilo; R₃ es H, Cl, OCF₃ u Oalquilo(C₁-C₆) y R^a es una cadena de hidrocarburo, que contiene átomos de nitrógeno y/u oxígeno.

Preparación del compuesto 19-01: N-(7-ciclopropil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-2-(5-etil-2-furil)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución de compuesto 4-03 (20,00 mg, 38,56 umol) en MeOH (10,00 ml) se añadieron (1-ethoxyclopropoxi)-trimethyl-silano (40,3 mg, 231,26 umol), NaBH₃CN (14,54 mg, 231,36 umol) y AcOH (13,89 mg, 231,36 umol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. Entonces, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 6) para dar compuesto 19-01 puro como sal de TFA (4,00 mg, 18,57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS (M+1): 559,4 calc. para C₃₄H₄₆N₄O₃.C₂HF₃O₂: 672,3; Tr es 1,95.

Preparación del compuesto 19-02: N-(7-ciclopropil-7-azaespiro[3.5]nonan-3-il)-2-(5-etil-2-furil)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinolin-4-amina; ácido 2,2,2-trifluoroacético

Compuesto 19-02 se obtuvo de una manera análoga a compuesto 19-01 partiendo de 4-04. Purificación por HPLC prep. (Procedimiento general, Método 6), 54 % de rendimiento. ESI-MS (M+1): 559,5 calc. para C₃₄H₄₆N₄O₃.C₂HF₃O₂: 672,3; Tr es 1,91.

25

Ensayos biológicos

Ensayo de actividad enzimática de G9a

30 El ensayo bioquímico para medir la actividad enzimática de G9a se basa en transferencia de energía de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) entre criptato de europio (donante) y XL665 (aceptor). TR-FRET se observa cuando se incuba el péptido monometil-H3K9 histona biotinado con anticuerpo anti-dimetil-histona H3K9 marcado con criptato (CisBio n.º Cat 61KB2KAE) y estreptoavidina XL665 (CisBio n.º Cat 610SAXLA), después de reacción enzimática de G9a.

35

La enzima G9a humana expresada en un sistema de expresión de células Sf9 infectadas con baculovirus se obtuvo de BPS Biosciences (n.º Cat. 51001). El ensayo de actividad enzimática se realizó en una placa blanca de 384 pocillos en un volumen final de 20 µl, como sigue:

- 40 • 4 µl de vehículo o compuesto estudiado concentrado 2,5 x preparado en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 10 mM, DTT 4 mM, 0,01 % Tween-20 pH 9). El porcentaje final de DMSO fue 0,5 %.
 • 2 µl de enzima G9a 1 nM diluida en tampón de ensayo. La concentración final fue 0,2 nM.
 • Iniciar la reacción añadiendo 4 µl de mezcla de sustrato que contiene S-adenosilmetionina 20 µM y péptido biotinado monometil-H3K9 histona 40 nM.
- 45 • La reacción se realizó durante 1 hora a temperatura ambiente.
 • La actividad enzimática se detuvo añadiendo 5 µl de anticuerpo anti-dimetil-histona H3K9 marcado con criptato. Concentración final 150 nM.
 • Entonces, añadir 5 µl de perlas de estreptoavidina XL665. Concentración final de 16 µM.
 • Leer la placa después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente.

50

Para cada pocillo, se midió fluorescencia a 620 nm y 665 nm. Después se calculó una relación (665 nm/620 nm) para minimizar interferencias del medio. El control positivo se obtuvo en presencia del vehículo de los compuestos. El control negativo se obtuvo en ausencia de actividad enzimática de G9a. Se determinaron valores de CI50 calculados usando GraphPrism usando curva de inhibición de 4 parámetros.

55

Ensayo de actividad enzimática de DNMT1

El ensayo bioquímico para medir la actividad enzimática de DNMT1 se basa en transferencia de energía de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) entre Lumi4-Tb (donante) y d2 (aceptor) utilizando el ensayo de metiltransferasa EPIgeneous (CisBio n.º Cat 62SAHPEB). TR-FRET se observa cuando el anticuerpo específico para S-adenosilhomocisteína marcada con Lumi4-Tb se incuba con S-adenosilhomocisteína marcada con d2. La señal TR-FRET es inversamente proporcional a la concentración de SAH, producto de la actividad enzimática de DNMT1, en la muestra. DNMT1 humano se obtuvo en Reaction Biology Corp. (n.º Cat DMT-21-124).

El ensayo de actividad enzimática se realizó en una placa blanca de 384 pocillos en un volumen final de 20 µl, como sigue:

- 10 • 4 µl de vehículo o compuesto estudiado concentrado 2,5 x preparado en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, EDTA 1 mM, DTT 1 mM, 0,1 % Triton X-100, 5 % glicerol pH 7,5). El porcentaje final de DMSO fue 0,5 %.
- 15 • 2 µl de enzima DNMT1 1 nM diluida en tampón de ensayo. La concentración final fue 20 nM.
- 15 • Iniciar la reacción añadiendo 4 µl de mezcla de sustrato que contiene S-adenosilmotionina 1 µM y poli-desoxi inosina poli-desoxi citosina (pdI-pdC) ADN 1 µM.
- 20 • La reacción se realizó durante 15 minutos a 37 °C.
- 20 • La actividad enzimática se detuvo añadiendo 2 µl del tampón uno de ensayo de metiltransferasa EPIgeneous.
- 20 • Despues de 10 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 4 µl de anticuerpo específico para S-adenosilmotionina marcado con Lumi4-Tb diluido 50 x en tampón dos de ensayo de metiltransferasa EPIgeneous.
- 20 • Añadir 4 µl de S-adenosilmotionina marcada con d2 diluida 31 x en tampón dos de ensayo de metiltransferasa EPIgeneous.
- 20 • Leer la placa después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente.

Para cada pocillo, se midió fluorescencia a 620 nm y 665 nm. Después se calculó una relación (665 nm/620 nm) para minimizar interferencias del medio. El control positivo se obtuvo en presencia del vehículo de los compuestos. El control negativo se obtuvo en ausencia de actividad enzimática de G9a. Se determinaron valores de CI50 calculados usando GraphPrism usando curva de inhibición de 4 parámetros.

Ensayo de actividad enzimática de DNMT3A y DNMT3B

30 Los ensayos de actividad enzimática de DNMT3A y DNMT3B se realizaron con el kit de ensayo universal de quimioluminiscencia BPS DNMT (BPS n.º 52035) usando una tira de placa de 96 pocillos revestida previamente con sustrato de DNMT.

35 El protocolo de ensayo de actividad enzimática es como sigue:

- Rehidratar los pocillos añadiendo 150 µl de tampón TBST (1x Tris-tamponado salino (TBS), pH 8,0, que contiene 0,05 % Tween-20) a cada pocillo. Incubar 15 minutos a temperatura ambiente.
 - diluir cada DNMT purificado [DNMT3A/3L (BPS n.º 51106) o DNMT3B/3L (BPS n.º 51109)] en tampón de ensayo 40 2 1XDNMT (BPS n.º 52201) hasta 5-10 ng/µl. Mantener la enzima diluida en hielo hasta su uso.
 - Preparar 50 µl de mezcla de reacción que consiste en 20 µl de DNMT (5-10 ng/µl), 12,5 µl de tampón de ensayo 2 DNMT 4x (BPS n.º 52201), 2,5 µl de S-adenosilmotionina 400 µM, compuesto de ensayo a concentraciones variables de 3 nM a 10 µM y H₂O hasta 50 µl.
 - Añadir la mezcla de reacción completa a los pocillos revestidos de sustrato. Incubar a 37 °C durante 120 minutos.
 - 45 Lavar los pocillos tres veces con tampón TBST.
 - Añadir 100 µl de tampón bloqueante (BPS n.º 52100) a cada pocillo. Agitar en una plataforma rotatoria durante 10 min. Retirar sobrenadante.
 - Diluir el primer anticuerpo frente a 5-metilicitosina (Anti-5-metilicitosina de BPS) 400 veces con tampón bloqueante y añadir 100 µl por pocillo. Incubar 1 hora a temperatura ambiente con agitación lenta.
 - 50 Lavar la placa tres veces con tampón TBST e incubar en tampón bloqueante agitando con una plataforma rotatoria durante 10 min. Retirar sobrenadante.
 - Diluir el anticuerpo secundario (anticuerpo secundario 1 marcado con HRP (BPS n.º 52130H)) 1000 veces con tampón bloqueante y añadir 100 µl por pocillo. Incubar durante 30 min a temperatura ambiente con agitación lenta.
 - Lavar la placa tres veces con tampón TBST e incubar en tampón bloqueante agitando con una plataforma rotatoria 55 durante 10 min. Retirar sobrenadante.
 - justo antes de su uso, mezclar en hielo 50 µl de sustrato A quimioluminiscente HRP (BPS) y 50 µl de sustrato B quimioluminiscente HRP (BPS) y añadir 100 µl por pocillo. Leer inmediatamente la luminiscencia usando un lector de microplaca BioTek Synergy™ 2.
- 60 Los datos de intensidad de quimioluminiscencia se analizaron y compararon. El control positivo se obtuvo en ausencia de los compuestos. El control negativo se obtuvo en ausencia de enzimas DNMT. Los valores calculados de CI50 se determinaron mediante un análisis de regresión no lineal de curva dosis-respuesta sigmoidal generada con una curva de inhibición de cuatro parámetros.
- 65 La Tabla 2 muestra los valores de inhibición para G9a y DNMT (CI₅₀) para compuestos seleccionados; donde 1 µM ≤

$\text{Cl}_{50} \leq 10 \mu\text{M}$ (+), $500 \text{ nM} \leq \text{Cl}_{50} < 1 \mu\text{M}$ (++) , $100 \text{ nM} \leq \text{Cl}_{50} < 500 \text{ nM}$ (+++) y $\text{Cl}_{50} < 100 \text{ nM}$ (+++).

Tabla 2

Compuesto	CI50 (M) G9a	CI50 (M) DNMT1	CI50 (M) DNMT3A	CI50 (M) DNMT3B
1-02	++++	++		
2-01	+++	+		
3-02	+	++		
3-04	++++	+++	++++	+++
3-05	++	+		
3-06	+++	+		
3-07	++++	++++	++++	++
3-08	++++	+++		
3-10	+++	++		
3-11	+++	+		
3-12	+++	+		
3-13 (referencia)	++	++		
3-14	+	+		
3-16	+++	+		
3-17	+++	++		
3-18	+++	+		
3-19	+++	+		
3-20	++++	+++		
3-21 (referencia)	++	++		
3-23	++++	++		
3-24	++++	+		
3-25	+	+		
3-27	++++	+		
3-28	++++	++		
3-29	++++	+		
3-30	++++	+		
3-31	++++	+++		
3-32	+	+		
3-33	++++	+		
3-34	++++	+		
3-35	++++	++		
3-36	++++	++		
3-37	+++	+		
3-38	++++	+++		
3-39	++++	++++		
3-40	++++	+++		
3-41	++++	+++		
3-42	++++	+++		
3-43	++	++		
4-01	++++	+++		
4-02	++++	+		
5-01	++++	+++		
5-02	++++	+++		
5-03	++++	+++		
5-04	++++	+++		
5-05	++++	+++		
6-01	++++	+++		
6-02	++++	++		
7-01	++++	+++		
7-02	++++	+		
8-01	+++	+		
8-02	++++	++		

(continuación)

Compuesto	CI ₅₀ (M) G9a	CI ₅₀ (M) DNMT1	CI ₅₀ (M) DNMT3A	CI ₅₀ (M) DNMT3B
9-01	++++	++		
10-01	+++	+		
11-01	++	++++		
14-01	+	++		
13-01	++	++		
19-03	+	+		
3-45	+++	+		
11-02	+++	+++		
4-03	++++	++++		
3-46	+++	+++		
11-03	+	++		
11-04	+	+++		
11-05	++++	+++		
11-06	+++	+++		
11-07	++	++		
11-08	+	+		
11-09	+++	+++		
16-01	+	+++		
11-10	+	+++		
12-03	+	+++		
3-47	+	+		
11-11	++	++		
12-04	+	++		
3-48	++++	+++		
3-49	+++	+++		
5-06	++++	+++		
19-01	+	++		
15-01	++++	+		
17-01	+++	++++		
3-50	++++	+++		
19-02	++	+++		
7-05	++++	++		
3-51	++++	+++		
5-07	++++	+++		
3-52	+++	+		
3-53	++	+++		
3-54	++++	+++		
3-55	+	+++		
7-04	++++	++		
3-56	+++	+++		

Los compuestos en la Tabla 2 pueden inhibir G9a así como una o más DNMT, seleccionadas entre el grupo DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, con valores CI₅₀ ≤ 10 µM.

5 Ensayo de proliferación celular

La proliferación celular se analizó después de 48 horas de tratamiento *in vitro* utilizando el ensayo de proliferación celular CellTiter 96 Aqueous One Solution (Promega, Madison, W). Este es un método colorimétrico para determinar el número de células viables en proliferación.

- 10 Para el ensayo, se cultivaron células en suspensión por triplicado a una densidad de 1x10⁶ células/ ml en placas de 96 pocillos (100.000 células/pocillo, 100 µl/pocillo), excepto para líneas celulares OCILY-3 y OCILY-10 que se cultivaron a una densidad de 0,5x10⁶ células/ ml (50.000 células/pocillo, 100 µl/pocillo) y para líneas celulares HepG2, Hep3B y PLC/PRF/5 que se cultivaron a una densidad de 3000 células/pocillo, 100 µl/pocillo). Se obtuvieron células adherentes de matraces 80-90 % confluentes y se sembraron 100 µl de células a una densidad de 5000 células/pocillo en placas de 96 pocillos por triplicado. Antes de añadir los compuestos, se dejaron adherir las células adherentes al fondo de los pocillos durante 12 horas. En todos los casos, solo se usaron los 60 pocillos interiores para evitar cualquier efecto frontera.
- 15 20 Después de 48 horas de tratamiento, las placas con células en suspensión se centrifugaron a 800 g durante 10 minutos y se retiró el medio. Las placas con células adherentes se movieron para retirar el medio. Entonces, las células se

incubaron con 100 ul/pocillo de medio y 20 ul/pocillo de reactivo CellTiter 96 Aqueous One Solution. Después de 1-3 horas de incubación a 37 °C, se mid  la absorbancia a 490 nm en un lector de placas de 96 pocillos. La absorbancia de fondo se mid  en pocillos con solo medio de línea celular y reactivo de solución. Los datos se calcularon como porcentaje de absorbancia total de la célula tratada/absorbancia de células no tratadas.

5

La Tabla 3 muestra la respuesta funcional de compuestos seleccionados en líneas celulares establecidas y cultivos primarios (GI_{50}); donde, $GI_{50} > 10 \mu M$ (+), $1 \mu M \leq GI_{50} < 10 \mu M$ (++) , $100 nM \leq GI_{50} < 1 \mu M$ (+++) y $GI_{50} < 100 nM$ (++++). Estas líneas celulares de cáncer y cultivos primarios corresponden a leucemia linfocit a aguda (ALL), CEMO-1 y LAL-CUN-2, a linfoma de linfocitos B macrocítico difuso de tipo linfocitos B activados (ABC-DLBCL), OCI-Ly3 y OCI-Ly10 10 y a células de carcinoma hepatocelular (HCC), HepG2, Hep3B y PLC/PRF/5.

Tabla 3

Ejemplo	CEMO-1	LAL-CUN-2	OCI-Ly3	OCI-Ly10	HEPG2	HEP3B	PLC/PRF/ 5
3-04	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3-05	+++						
3-07	++++	+++	+++	++++	+++	+++	+++
3-08	++	++	++	+			
3-17	+		+++	+++			
3-19	++		+++	+++	+	++	++
3-20	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
3-24				++			
3-27	++	+	+	+++			
3-28	++			++++			
3-29	+++		+++	+++	++	++	++
3-31	++	+	+++	+++			
3-36	+++						
3-39	+++						
3-40	++++	+++	++++	++++			
3-41	++++	+++	++++	++++	+++	+++	+++
5-01	+++		+++	+++			
5-02	+++		+++	+++	++	++	++
5-03	+++	++	+++	+++			
5-04	+++	++	+++	+++			
6-01	++	++					
3-42	++++	+++	+++	+++	++++	+++	+++
5-05	++						
11-01	++		++++	++	++	++	++
11-02	++						
4-03	++						
12-02	+++		+++	+++	++	++	++
11-05	+				+	+	+
16-01	++				+	+	+
12-03	+++		++++	+++	+++	+++	+++
3-48	+++		++	+++	++	++	+
3-49	+++		++++	+++	+++	+++	+++
5-06	+++		+++	+++	+++	+++	+++
17-01	++++		++++	+++	+++	+++	+++
3-50	+++		+++	++	++	++	+++
7-05	+				+	+	+
3-51	+++		++	+++	+++	+++	+++
5-07	+++		++++	+++	+++	+++	+++
3-53	+++						
3-54	+++						
3-56	+++						

Los compuestos en la Tabla 3 inhiben la proliferación de leucemia linfocit a aguda (ALL), linfoma de linfocitos B 15 macrocítico difuso de tipo linfocitos B activados (ABC-DLBCL) y hepatocarcinoma (HCC).

Los compuestos 3-04 y 3-07 se ensayaron frente a diferentes líneas celulares de tumores s olidos y oncohemat lgicas usando el protocolo de proliferación celular descrito anteriormente.

20 La Tabla 4 (donde GC-DLBCL representa linfoma de linfocitos B macrocítico difuso de tipo linfocitos B de centro germinal, AML representa leucemia mieloide aguda, MCL representa linfoma de células del manto y MM representa

mieloma múltiple, muestra la respuesta funcional en diferentes líneas celulares (GI_{50}) para los compuestos 3-04 y 3-07; donde, $GI_{50} > 10 \mu M$ (+), $1 \mu M \leq GI_{50} < 10 \mu M$ (++) , $100 nM \leq GI_{50} < 1 \mu M$ (+++) y $GI_{50} \leq 100 nM$ (++++).

Tabla 4

Línea celular	Tipo de cáncer	Compuesto 3-04	Compuesto 3-07
MGH-U3	Vejiga	+++	+++
MGH-U4	Vejiga	+++	+++
RT112	Vejiga	+++	+++
UM-UC-7	Vejiga	+++	+++
MCF-7	Mama	+++	++
HELA	Cervical	+++	+++
COLO-205	Colorrectal	+++	+++
HCT-116	Colorrectal	+++	+++
LOVO	Colorrectal	++	+++
U87-MG	Glioblastoma	+++	+++
HUH7	Hepatocarcinoma	++++	+++
Sk-Hep1	Hepatocarcinoma	+++	+++
1205-LU	Melanoma	+++	++++
451-LU	Melanoma	+++	++++
A375	Melanoma	+++	++++
SK-MEL-103	Melanoma	+++	++++
SK-MEL-147	Melanoma	+++	++++
UACC-62	Melanoma	+++	+++
WM-35	Melanoma	+++	+++
SU8686	Páncreas	++	+++
DU145	Próstata	+++	+++
PC3	Próstata	+++	+++
A498	Renal	+	+++
CAKI-2	Renal	++	+++
HCC95	cáncer de pulmón microcítico	+++	+++
H460	cáncer de pulmón no microcítico	+++	+++
OCI-Ly1	GC-DLBCL	+++	
OCI-Ly7	GC-DLBCL	+++	
SU-DHL-7	GC-DLBCL	+++	
PEER	ALL	+++	
OCI-AML-2	AML	+++	+++
MV411	AML	+++	+++
MOLM-13	AML	+++	++
HBL-2	MCL	+++	
KMS28BM	MM	++	

5

Los compuestos en la Tabla 4 inhiben la proliferación de diferentes líneas celulares de tumores sólidos y oncohematológicas.

La Tabla 5 muestra la comparación de compuestos seleccionados (dual G9a - DNMT) con G9a selectiva (BIX12094 y UNC0638) e inhibidores de DNMT (5-azacitidina y decitabina) en líneas celulares establecidas y cultivos primarios (GI_{50}); donde, $GI_{50} > 10 \mu M$ (+), $1 \mu M \leq GI_{50} < 10 \mu M$ (++) , $100 nM \leq GI_{50} < 1 \mu M$ (+++) y $GI_{50} \leq 100 nM$ (++++). Estas líneas celulares de cáncer y cultivos primarios corresponden a leucemia linfocítica aguda (ALL), CEMO-1 y LAL-CUN-2, a leucemia mieloide aguda (AML): OCI-AML-2 y MV4-11 y a mieloma múltiple (MM): JJN3 y U266.

15

Tabla 5

Compuesto de ensayo	CEMO-1	LAL-CUN-2	OCI-AML-2	MV4-11	JJN3	U266
BIX12094	++	++	++	+	+	+
UNC0638	++	++	++	+	+	+
Compuesto 3-04	+++	+++	+++	+++	++	++
Compuesto 3-07	++++	+++	+++	+++	++	++
5-azacitidina	++	+	+	++	+	++
Decitabina	+++	+	+	+	+	+

Los compuestos duales 3-04 y 3-07 son inhibidores más potentes de la proliferación celular que los inhibidores de G9a selectivos (BIX12094 y UNC0638) y los inhibidores de DNMT (5-azacitidina y decitabina).

20 Evaluación de la actividad terapéutica *in vivo* en modelo de ratón preclínico de B-ALL humana con la línea celular

CEMO-1.

Para examinar la actividad *in vivo*, se usó un modelo preclínico de B-ALL humana con ratón RAG2. se adquirieron ratones hembra BALB/cA-Rag2^{-/-}γc^{-/-} de seis a ocho semanas de edad en The Netherlands Cancer Institute y se mantuvieron en jaulas de aislamiento libres de patógenos. Los ratones RAG2 se inyectaron por vía intravenosa (i.v.) con 10×10^6 células CEMO-1 en la vena de la cola para generar el modelo de ratón de B-ALL humana. Los animales en grupos de seis se trataron a partir del día tres después de la inoculación de células. El primer grupo sirvió como control y recibió placebo (solución salina) diariamente durante 28 días consecutivos, a través de inyección i.v.

10 Resultados con compuesto 3-04:

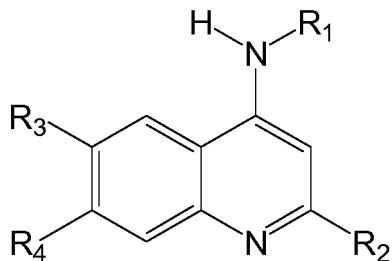
El segundo grupo se trató con 3-04 (2,5 mg/kg) diariamente durante 28 días consecutivos vía i.v. Los animales se monitorizaron semanalmente para detectar pérdida de peso y signos de carga tumoral mediante citometría de flujo de células humanas. La mediana de supervivencia para los ratones tratados con 3-04 (N = 6) fue de 91 días (SD: $\pm 5,72$) comparada con 57 días (SD: $\pm 10,52$) para ratones de control (N=6) después de inoculación celular. El tratamiento prolongó significativamente la supervivencia de este grupo en comparación con el control ($P = 0,0009$), según lo determinado por el método de Kaplan-Meier con el ensayo de log-rank calculado con el software estadístico MedCalc (Figura 1).

20 REFERENCIAS CITADAS EN LA SOLICITUD

- Shankar SR. *et al.*, "G9a, a multipotent regulator of gene expression". Epigenetics, 2013. 8(1): pág. 16-22.
- Vilas-Zornoza A. *et al.*, "Frequent and Simultaneous Epigenetic Inactivation of TP53 Pathway Genes in Acute Lymphoblastic Leukemia" PLoS ONE, 2011. 6(2): pág. e17012.
- Rotili D. *et al.*, "Properly Substituted Analogues of BIX-01294 Lose Inhibition of G9a Histone Methyltransferase and Gain Selective Anti-DNA Methyltransferase 3A Activity", PLoS ONE, 2014. 9(5): pág. E96941.
- Vedadi M. *et al.*, "A chemical probe selectively inhibits G9a and GLP methyltransferase activity in cells", Nat. Chem. Biol. 2011, 7, pág. 566-574. Liu F. *et al.*, "Discovery of an *in vivo* chemical probe of the lysine methyltransferases G9a and GLP", J. Med. Chem. 2013, 56(21), pág. 8931-42.
- Giardina G. *et al.*, "Discovery of a Novel Class of Selective Non-Peptide Antagonists for the Human Neurokinin-3 Receptor 1. Identification of the 4-Quinolinecarboxamide Framework", Journal of Medicinal Chemistry 1997, 40(12), pág. 1794-1807.
- Drake N. *et al.*, "Synthetic Antimalarials. The Preparation of Certain 4-Aminoquinolines", Journal of the American Chemical Society 1946, 68, pág. 1208-13.
- Tiscornia G. *et al.*, "Production and purification of lentiviral vectors". Nat Protoc. 2006, 1(1), pág. 241-5.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o mezclas de los mismos, o bien del compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de sus sales farmacéutica o veterinariamente aceptables



(I)

en donde:

- 10 R₁ es Cy², o Z³ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy³;
en donde Cy² está opcionalmente sustituido con:

- 15 a) un Cy⁴; y/o
b) uno o más sustituyentes R^b, y/o
c) uno o más sustituyentes Z⁴ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy⁴;

en donde Cy⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b, y Z⁵ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b; y
20 en donde Cy³ está opcionalmente sustituido con:

- 25 a) un Cy⁵; y/o
b) uno o más sustituyentes R^b, y/o
c) uno o más sustituyentes Z⁶ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy⁵;

en donde Cy⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b, y Z⁷ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b;
R₂ es un sistema anular conocido unido a la quinolina a través de un átomo de carbono y seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 30 (i) fenilo;
(ii) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros;
(iii) fenilo condensado a un anillo monocíclico carbocílico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;
35 (iv) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros condensado a un anillo monocíclico carbocílico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;
(v) fenilo condensado a un anillo bicíclico carbocílico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 14 miembros, en donde los anillos del anillo bicíclico están espiro-condensados; y
40 (vi) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros condensado a un anillo bicíclico carbocílico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 14 miembros, en donde los anillos del anillo bicíclico están espiro-condensados;

en donde R₂ está opcionalmente sustituido con:

- 45 a) un Cy¹ o un Cy², y/o
b) uno o más sustituyentes R^b, y/o
c) uno o más sustituyentes Z¹ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy¹;

en donde Cy¹ o Cy² están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b, y Z² opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b;
R₃ se selecciona entre R^c, halógeno, -NO₂, -CN, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)NR^cR^c, -NR^cR^c, -NR^cC(O)R^c, -NR^cC(O)OR^c, -NR^cC(O)NR^cR^c, -NR^cS(O)₂R^c, -NR^cSO₂NR^cR^c, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -SO₂R^c, -SO₂(OR^c), -SO₂NR^cR^c, -SC(O)NR^cR^c, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^c, y -C(O)NR^cOR^c,

y $-C(O)NR^cSO_2R^c'$;

R_4 se selecciona entre $-OR^a$ y $-NR^aR^c'$;

cada R^a es independientemente Cy^2 , o Z^3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^3 ; en donde Cy^2 está opcionalmente sustituido con:

5

- a) un Cy^4 ; y/o
- b) uno o más sustituyentes R^b , y/o
- c) uno o más sustituyentes Z^4 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^4 ;

10 en donde Cy^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b , y Z^5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b ; y en donde Cy^3 está opcionalmente sustituido con:

15 a) un Cy^5 ; y/o
b) uno o más sustituyentes R^b , y/o
c) uno o más sustituyentes Z^6 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^5 ;

en donde Cy^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b , y Z^7 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b ;

20 cada R^b se selecciona independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^c$, $-OC(Y)R^c$, $-OC(Y)OR^c$, $-OC(Y)NR^cR^c'$, $-NR^cR^c'$, $-NR^cC(Y)R^c$, $-NR^cC(Y)OR^c$, $-NR^cC(Y)NR^cR^c'$, $-NR^cS(O)_2R^c$, $-NR^cSO_2NR^cR^c'$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2(OR^c)$, $-SO_2NR^cR^c'$, $-SC(Y)NR^cR^c$, $-C(Y)R^c$, $-C(Y)OR^c$, $-C(Y)NR^cOR^c$, y $-C(O)NR^cSO_2R^c'$;

cada R^c es independientemente H o R^c' ;

25 cada R^c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), cadena de hidrocarburo(C_2-C_6) que tiene uno o más dobles enlaces y uno o más triples enlaces, y anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros, en donde cada R^c está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

Y es O, S o NR^c' ;

30 Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 y Z^7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C_1-C_{12}), alquenilo(C_2-C_{12}), alquinilo(C_2-C_{12}), y cadena de hidrocarburo(C_2-C_6) que tiene uno o más dobles enlaces y uno o más triples enlaces;

Cy^1 , Cy^4 y Cy^5 son independientemente un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo; anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado; y anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros;

35 Cy^2 y Cy^3 son independientemente un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo; anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros; anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado; y anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros, que está condensado, condensado con puente o espiro-condensado a

40 un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;

Cy^2' y Cy^3' son independientemente un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado; y un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7

45 miembros, que está condensado, condensado con puente o espiro-condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;

en donde en los anillos carbocíclicos todos los miembros del anillo son átomos de carbono; y en los anillos heterocíclicos y heteroaromáticos uno o más miembros del anillo se seleccionan entre N, O y S; y en donde en todos los anillos saturados o parcialmente insaturados uno o dos miembros de los anillos son opcionalmente $C(O)$

50 y/o $C(NH)$ y/o $C[Nalquil(C_1-C_4)]$.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 es distinto de fenilo no sustituido, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 2-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo y 4-metoxifenilo.

55 3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R_3 se selecciona entre halógeno, $-CN$ y $-OR^c'$.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R_3 es $-OR^c'$.

60 5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R_4 es OR^a .

6. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^a en R_4 es Z^3 opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

65 7. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-6, en donde R_4 es OR^a con la

condición de que R^a contiene al menos un átomo de nitrógeno.

8. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R₂ es un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 (i) fenilo;
- (ii) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros;
- (iii) fenilo condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros; y
- 10 (iv) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;

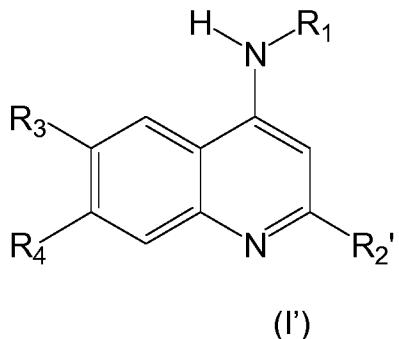
en donde R₂ está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

15 9. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R₂ es fenilo o anillo monocíclico heteroaromático de 5 a 6 miembros, estando ambos grupos opcionalmente sustituidos como se define en la reivindicación 1.

20 10. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R₂ es anillo monocíclico heteroaromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

25 11. Una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero del compuesto de fórmula (I) o de su sal farmacéutica o veterinariamente aceptable, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables.

30 12. Un compuesto de fórmula (I'), o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o mezclas de los mismos, o bien del compuesto de fórmula (I') o de cualquiera de sus sales farmacéutica o veterinariamente aceptables



35 para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer mediado por la inhibición de histona metiltransferasa G9a y de una o más DNMT seleccionadas entre el grupo que consiste en DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, en donde:

R₁ es Cy²¹, o Z³ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy³; en donde Cy²¹ está opcionalmente sustituido con:

- 40 a) un Cy⁴; y/o
- b) uno o más sustituyentes R^b, y/o
- c) uno o más sustituyentes Z⁴ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy⁴;

45 en donde Cy⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b, y Z⁵ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b; y en donde Cy³ está opcionalmente sustituido con:

- 50 a) un Cy⁵; y/o
- b) uno o más sustituyentes R^b, y/o
- c) uno o más sustituyentes Z⁶ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy⁵;

en donde Cy⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b, y Z⁷ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b;

R_{2'} está unido a la quinolina a través de un átomo de carbono y se selecciona entre el grupo que consiste en Cy⁶,

y Z^8 ; en donde cada Z^8 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^7 ; en donde Cy^6 está opcionalmente sustituido con:

- 5 a) un Cy^1 o un Cy^2 , y/o
- b) uno o más sustituyentes R^b , y/o
- c) uno o más sustituyentes Z^1 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^1 ;

en donde Cy^1 o Cy^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b , y Z^2 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b ;
10 en donde Cy^7 está opcionalmente sustituido con:

- a) un Cy^8 ; y/o
- b) uno o más sustituyentes R^b , y/o
- c) uno o más sustituyentes Z^9 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^8 ;

15 en donde Cy^8 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b , y Z^{10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b ;

R_3 se selecciona entre H, R^c , halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-NR^cC(O)R^c$, $-NR^cC(O)OR^c$, $-NR^cC(O)NR^cR^c$, $-NR^cS(O)_2R^c$, $-NR^cSO_2NR^cR^c$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2(OR^c)$, $-SO_2NR^cR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, y $-C(O)NR^cOR^c$, y $-C(O)NR^cSO_2R^c$;

20 R_4 se selecciona entre $-OR^a$ y $-NR^aR^c$;

cada R^a es independientemente Cy^2 , o Z^3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^3 ; en donde Cy^2 está opcionalmente sustituido con:

- 25 a) un Cy^4 ; y/o
- b) uno o más sustituyentes R^b , y/o
- c) uno o más sustituyentes Z^4 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^4 ;

30 en donde Cy^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b , y Z^5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b ; y
en donde Cy^3 está opcionalmente sustituido con:

- 35 a) un Cy^5 ; y/o
- b) uno o más sustituyentes R^b , y/o
- c) uno o más sustituyentes Z^6 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b y/o un Cy^5 ;

en donde Cy^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^b , y Z^7 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^b ;

40 cada R^b se selecciona independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^c$, $-OC(Y)R^c$, $-OC(Y)OR^c$, $-OC(Y)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-NR^cC(Y)R^c$, $-NR^cC(Y)OR^c$, $-NR^cC(Y)NR^cR^c$, $-NR^cS(O)_2R^c$, $-NR^cSO_2NR^cR^c$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2(OR^c)$, $-SO_2NR^cR^c$, $-SC(Y)NR^cR^c$, $-C(Y)R^c$, $-C(Y)OR^c$, $-C(Y)NR^cR^c$, $-C(Y)NR^cOR^c$, y $-C(O)NR^cSO_2R^c$;

cada R^c es independientemente H o R^c ;

45 cada R^c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), cadena de hidrocarburo(C_2-C_6) que tiene uno o más dobles enlaces y uno o más triples enlaces, y anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros, en donde cada R^c está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, Y es O, S o NR^c ;

50 Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 , Z^8 , Z^9 y Z^{10} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C_1-C_{12}), alquenilo(C_2-C_{12}), alquinilo(C_2-C_{12}), y cadena de hidrocarburo(C_2-C_6) que tiene uno o más dobles enlaces y uno o más triples enlaces;

55 Cy^1 , Cy^4 , Cy^5 y Cy^8 son independientemente un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo; anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado; y anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros;

60 Cy^2 , Cy^3 y Cy^7 son independientemente un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo; anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros; anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado; y anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros, que está condensado, condensado con puente o espiro-condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;

65 Cy^2 y Cy^3 son independientemente un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado; y un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros, que está condensado, condensado con puente o espiro-condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;

carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros; Cy⁶ es un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 (i) fenilo;
- (ii) anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros;
- (iii) anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado;
- 10 (iv) anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclicos saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros, que está condensado, condensado con puente o espiro-condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;
- (v) fenilo condensado a un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 14 miembros, en donde los anillos del anillo bicíclico están espiro-condensados; y
- 15 (vi) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros condensado a un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 14 miembros, en donde los anillos del anillo bicíclico están espiro-condensados;

en donde en los anillos carbocíclicos todos los miembros del anillo son átomos de carbono; y en los anillos heterocíclicos y heteroaromáticos uno o más miembros del anillo se seleccionan entre N, O y S; y en donde en todos los anillos saturados o parcialmente insaturados uno o dos miembros de los anillos son opcionalmente C(O) y/o C(NH) y/o C[Nalquil(C₁-C₄)].

13. El compuesto de fórmula (I') para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R_{2'} es Cy⁶, y Cy⁶ es un sistema anular conocido seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 25 (i) fenilo;
- (ii) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros;
- (iii) fenilo condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;
- 30 (iv) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros condensado a un anillo monocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de 3 a 7 miembros;
- (v) fenilo condensado a un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 14 miembros, en donde los anillos del anillo bicíclico están espiro-condensados; y
- 35 (vi) anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros condensado a un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 14 miembros, en donde los anillos del anillo bicíclico están espiro-condensados;

en donde R_{2'} está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 12; con la condición de que el compuesto de fórmula (I') es distinto de:

- 2-[[(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)amino]etanol];
- 40 sal de clorhidrato de 2-[[(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)amino]etanol];
- 1-[[2-(4-clorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]-3-(metilamino)propan-2-ol;
- sal de clorhidrato de 1-[[2-(4-clorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]-3-(metilamino)propan-2-ol;
- 2-[[2-(4-clorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]etanol;
- sal de clorhidrato de 2-[[2-(4-clorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]etanol;
- 45 1-amino-3-[(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)amino]propan-2-ol;
- sal de clorhidrato de 1-amino-3-[(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)amino]propan-2-ol;
- 2-[[2-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]etanol;
- sal de clorhidrato de 2-[[2-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]etanol;
- (2S)-1-[(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)amino]propan-2-ol;
- 50 sal de clorhidrato de (2S)-1-[(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)amino]propan-2-ol;
- 1-[[7-metoxi-2-(p-tolil)-4-quinolil]amino]-3-(metilamino)propan-2-ol;
- sal de clorhidrato de 1-[[7-metoxi-2-(p-tolil)-4-quinolil]amino]-3-(metilamino)propan-2-ol;
- 1-amino-3-[[2-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]propan-2-ol;
- sal de clorhidrato de 1-amino-3-[[2-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]propan-2-ol;
- 55 2-[[7-metoxi-2-(p-tolil)-4-quinolil]amino]etanol;
- sal de clorhidrato de 2-[[7-metoxi-2-(p-tolil)-4-quinolil]amino]etanol;
- 3-[(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)amino]propano-1,2-diol;
- sal de clorhidrato de 3-[(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)amino]propano-1,2-diol;
- 1-amino-3-[[2-(4-clorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]propan-2-ol;
- 60 sal de clorhidrato de 1-amino-3-[[2-(4-clorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]propan-2-ol;
- 1-amino-3-[[7-metoxi-2-(p-tolil)-4-quinolil]amino]propan-2-ol;
- sal de clorhidrato de 1-amino-3-[[7-metoxi-2-(p-tolil)-4-quinolil]amino]propan-2-ol;
- 1-amino-3-[[7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4-quinolil]amino]propan-2-ol;
- sal de clorhidrato de 1-amino-3-[[7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4-quinolil]amino]propan-2-ol;
- 65 2-[[7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4-quinolil]amino]etanol;

sal de clorhidrato de 2-[[7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4-quinolil]amino]etanol;
5-[[[2-(4-clorofenil)-7-metoxi-4-quinolil]amino]metil]oxazolidin-2-ona;

5-[[[7-metoxi-2-(p-tolil)-4-quinolil]amino]metil]oxazolidin-2-ona;

Bencil-N-(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)carbamato;

- 5 N¹,N¹-dietil-N⁴-(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)pentano-1,4-diamina; y
sal de trifosfato de N¹,N¹-dietil-N⁴-(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)pentano-1,4-diamina.

14. El compuesto de fórmula (I') para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-13, en donde R₄ es OR^a; y/o R_{2'} es fenilo o anillo monocíclico heteroaromático de 5 a 6 miembros, estando ambos grupos opcionalmente
10 sustituidos como se define en la reivindicación 12.

15. El compuesto de fórmula (I') para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en donde el
cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda (ALL), linfoma de linfocitos B
15 macrocítico difuso (DLBCL), cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal,
glioblastoma, hepatocarcinoma, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de pulmón
microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia mieloide aguda, linfoma de células del manto y mieloma
múltiple.

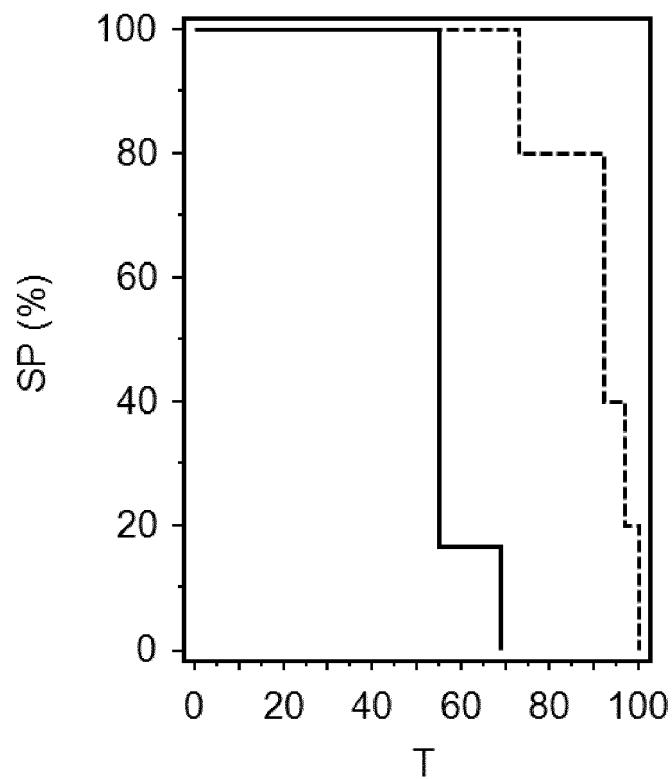


FIG. 1

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 2011054433 A [0009]
- WO 2003055866 A [0009]
- EP 1088818 A1 [0031] [0032] [0235]

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- SHANKAR SR. et al. *Epigenetics*, 2013, vol. 8 (1), 16-22 [0004]
- VILAS-ZORNOZA A. et al. *PLoS ONE*, 2011, vol. 6 (2), e17012 [0006]
- ROTILI D. et al. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9 (5), E96941 [0008]
- VEDADI M. et al. *Nat. Chem. Biol.*, 2011, vol. 7, 566-574 [0008]
- LIU F. et al. *J. Med. Chem.*, 2013, vol. 56 (21), 8931-42 [0008]
- CHEMICAL ABSTRACTS, 1350414-85-5, 1350053-59-6, 781604-61-3, 332181-22-3, 332181-22-3 [0031]
- GIARDINA G. et al. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1997, vol. 40 (12), 1794-1807 [0031]
- DRAKE N. et al. *Journal of the American Chemical Society*, 1946, vol. 68 (12), 08-13 [0031]
- GIARDINA G. et al. Discovery of a Novel Class of Selective Non-Peptide Antagonists for the Human Neurokinin-3 Receptor 1. Identification of the 4-Quinolinecarboxamide Framework. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1997, vol. 40 (12), 1794-1807 [0032] [0235]
- DRAKE N. et al. Synthetic Antimalarials. The Preparation of Certain 4-Aminoquinolines. *Journal of the American Chemical Society*, 1946, vol. 68, 1208-13 [0032] [0235]
- SHANKAR SR et al. G9a, a multipotent regulator of gene expression. *Epigenetics*, 2013, vol. 8 (1), 16-22 [0235]
- VILAS-ZORNOZA A. et al. Frequent and Simultaneous Epigenetic Inactivation of TP53 Pathway Genes in Acute Lymphoblastic Leukemia. *PLoS ONE*, 2011, vol. 6 (2), e17012 [0235]
- ROTILI D. et al. Properly Substituted Analogues of BIX-01294 Lose Inhibition of G9a Histone Methyltransferase and Gain Selective Anti-DNA Methyltransferase 3A Activity. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9 (5), E96941 [0235]
- VEDADI M. et al. A chemical probe selectively inhibits G9a and GLP methyltransferase activity in cells. *Nat. Chem. Biol.*, 2011, vol. 7, 566-574 [0235]
- LIU F. et al. Discovery of an in vivo chemical probe of the lysine methyltransferases G9a and GLP. *J. Med. Chem.*, 2013, vol. 56 (21), 8931-42 [0235]
- TISCORNIA G. et al. Production and purification of lentiviral vectors. *Nat Protoc.*, 2006, vol. 1 (1), 241-5 [0235]