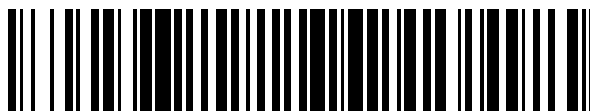


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 903**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01) <b>A61P 25/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 215/12</b>	(2006.01) <b>A61P 25/16</b>	(2006.01)
<b>C07D 215/18</b>	(2006.01) <b>A61P 25/18</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01) <b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)	
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/4709</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/4725</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2015 PCT/US2015/012649**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15116492**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2015 E 15704881 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3099673**

54 Título: **Inhibidores de cinasa a base de quinolina**

30 Prioridad:

**31.01.2014 US 201461934152 P**

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

**26.02.2019**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**HARTZ, RICHARD A.;  
AHUJA, VIJAY T.;  
MACOR, JOHN E.;  
BRONSON, JOANNE J.;  
DASGUPTA, BIRESHWAR;  
DZIERBA, CAROLYN DIANE;  
NARA, SUSHEEL JETHANAND y  
KARATHOLUVHU, MAHESWARAN SIVASAMBAN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 701 903 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

Inhibidores de cinasa a base de quinolina

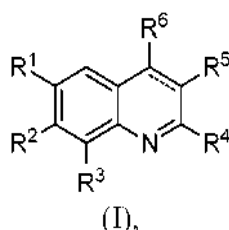
- 5 La presente divulgación se refiere, en general, a compuestos que pueden inhibir la cinasa 1 asociada con adaptador (AAK1), a composiciones que comprenden dichos compuestos y a métodos para inhibir a AAK1.

La cinasa 1 asociada con adaptador (AAK1) es un miembro de la familia Ark1/Prk1 de serina/treonina cinasas. El ARNm de AAK1 existe en dos formas de corte y empalme denominadas corta y larga. La forma predominante es la larga y se expresa abundantemente en el cerebro y el corazón (Henderson y Conner, *Mol. Biol. Cell.* 2007, 18, 2698-2706). AAK1 se enriquece en preparaciones sinaptosómicas y se localiza junto con estructuras endocíticas en células cultivadas. AAK1 modula la endocitosis recubierta de clatrina, un proceso que es importante en el reciclaje de vesículas sinápticas y en la endocitosis mediada por receptor. AAK1 se asocia con el complejo AP2, un heterotetrámero que une la carga del receptor al recubrimiento de clatrina. La unión de la clatrina a AAK1 estimula la actividad cinasa de AAK1 (Conner et al., *Traffic* 2003, 4, 885-890; Jackson et. al., *J Cell. Biol.* 2003, 163, 231-236). AAK1 fosforila la subunidad mu-2 de AP-2, que promueve la unión de mu-2 a los motivos de clasificación que contienen tirosina en los receptores de carga (Ricotta et al., *J. Cell Bio.* 2002, 156, 791-795; Conner y Schmid, *J. Cell Bio.* 2002, 156, 921-929). No es necesaria la fosforilación de Mu2 para la captación por el receptor, pero su fosforilación potencia la eficacia de la internalización (Motely et. al., *Mol. Biol. Cell.* 2006, 17, 5298-5308).

Se ha identificado a AAK1 como un inhibidor de la señalización de neuregulina-1/ERbB4 en células PC12. La pérdida de expresión de AAK1 mediante silenciamiento génico mediado por interferencia de ARN o tratamiento con el inhibidor de cinasa K252a (que inhibe la actividad cinasa de AAK1) da como resultado la potenciación del recrecimiento de neuritas inducido por neuregulina-1. Estos tratamientos dan como resultado una expresión aumentada de ErbB4 y una acumulación de ErbB4 en o próxima a la membrana plasmática (Kuai et. al., *Chemistry and Biology* 2011, 18, 891-906). NRG1 y ErbB4 son supuestos genes de susceptibilidad a la esquizofrenia (Buonanno, *Brain Res. Bull.* 2010, 83, 122-131). Se han asociado SNP en ambos genes con múltiples endofenotipos de esquizofrenia (Greenwood et. al., *Am. J. Psychiatry* 2011, 168, 930-946). Algunos modelos de ratón KO para neuregulina 1 y ErbB4 han demostrado cambios morfológicos para la esquizofrenia y fenotipos conductuales relevantes (Jaaro-Peled et. al., *Schizophrenia Bulletin* 2010, 36, 301-313; Wen et. al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010, 107, 1211-1216). Además, se ha asociado un polimorfismo de un solo nucleótido en un intrón del gen de AAK1 con la edad de aparición de la enfermedad de Parkinson (Latourelle et al., *BMC Med. Genet.* 2009, 10, 98). Estos resultados sugieren que la inhibición de la actividad de AAK1 puede tener utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia, los déficits cognitivos en la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, el dolor neuropático, el trastorno bipolar y la enfermedad de Alzheimer.

El documento US 2002/040022 divulga heterociclos como inhibidores de IMPDH. Los documentos WO 2013/134228; US 2013/237555 y WO 2013/134219 se refieren a inhibidores de AAK1.

En su primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 45 R<sup>1</sup> se selecciona entre imidazopiridazina, isoquinolinilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirrolopiridinilo, en donde cada anillo está opcionalmente sustituido con acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -NHCO<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y fenilcarbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo halo o haloalquilo;
- 50 R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano y halo;
- R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre amino, haloalquiloxi, hidroxi y oxo; y cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con amino;
- R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amido, ciano y halo;
- cuando es un doble enlace, R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amido, ciano, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo y un anillo heteroaromático de cinco miembros; y
- 55 cuando es un enlace sencillo, R<sup>6</sup> es =S.

En una primera realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en

donde R<sup>3</sup> es halo.

En una segunda realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno. En una tercera realización R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

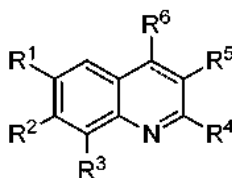
En una cuarta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es hidrógeno. En una quinta realización R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amido, ciano y halo.

En una sexta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es hidrógeno.

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones que comprenden una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un método para inhibir la actividad de cinasa 1 asociada con adaptador (AAK1), que comprende poner en contacto AAK1 con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un cuarto aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde:


R<sup>1</sup> se selecciona entre imidazopiridazina, isoquinolinilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo y quinolinilo, en donde cada anillo está opcionalmente sustituido con acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -NHCO<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y fenilcarbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo halo o haloalquilo;

R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano y halo;

R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre amino, haloalquilo, hidroxilo y oxo; y cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con amino;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amido, ciano y halo;

cuando  es un doble enlace, R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amido, ciano, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, hidroxilo y un anillo heteroaromático de cinco miembros; y

cuando  es un enlace sencillo, R<sup>6</sup> es =S.

para su uso en el tratamiento o gestión de una enfermedad o un trastorno mediado por actividad de AAK1. En una primera realización del cuarto aspecto, la enfermedad o trastorno se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia. En una segunda realización del cuarto aspecto el dolor es dolor neuropático. En una tercera realización del cuarto aspecto, el dolor neuropático es fibromialgia o neuropatía periférica.

Otros aspectos de la presente divulgación pueden incluir combinaciones adecuadas de realizaciones divulgadas en el presente documento.

Otros aspectos y realizaciones adicionales pueden encontrarse en la descripción proporcionada en el presente documento.

La divulgación se basa, en parte, en el descubrimiento de que los ratones con supresión génica de AAK1 muestran una elevada resistencia al dolor. Este descubrimiento propició una investigación que en última instancia, dio lugar al descubrimiento de inhibidores de AAK1, composiciones que los comprenden y métodos para usarlos.

La descripción de la presente divulgación del presente documento debe interpretarse de manera coherente con las

leyes y principios de la unión química. En algunos casos, puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para dar cabida a un sustituyente en cualquier ubicación dada.

5 Debe entenderse que los compuestos abarcados por la presente divulgación son aquellos que son estables de forma adecuada para su uso como agente farmacéutico.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación concreta en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte en esta molécula. Por ejemplo, cuando n es 2, cada uno de los dos grupos R<sup>6</sup> puede ser igual o diferente.

10 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados:

En el caso de inconsistencias, la presente divulgación, incluyendo las definiciones, prevalecerá.

15 Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en cualquier grupo concreto se indica antes de la cita del grupo. Por ejemplo, el término "alquilo C1-6" representa un grupo alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono. En caso de que existan estas denominaciones, sustituyen a todas las demás definiciones contenidas en el presente documento.

20 El término "acilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHC(O)R donde R es un grupo alquilo.

25 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada.

30 El término "amido", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)NH<sub>2</sub>.

El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NH<sub>2</sub>.

35 El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)-.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a -CN.

40 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico saturado que tiene cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo.

45 El término "cicloalquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR donde R es un grupo cicloalquilo.

50 El término "dialquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a NR<sub>2</sub>, donde cada R es un grupo alquilo. Los dos grupos alquilo son iguales o diferentes.

El término "anillo heteroaromático de cinco miembros", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo que contiene cinco miembros donde el anillo contiene al menos un heteroátomo. Debe entenderse que el término abarca solo aquellos anillos que son estables y conocidos por el experto en la técnica.

55 El término "halo", como se usa en el presente documento, se refiere a Br, Cl, F y/o I.

El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

60 El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere a -OH.

65 El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a =O.

El término "fenilcarbonilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHC(O)-Ph, donde Ph es un grupo fenilo.

5 Pueden existir centros asimétricos en los compuestos de la presente divulgación. Debe entenderse que la divulgación abarca todas las formas estereoquímicas isoméricas o sus mezclas, que poseen la capacidad de inhibir a AAK1. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos, seguido de separación, tal como conversión a una mezcla de diastereómeros, seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de enantiómeros en columnas de cromatografía quiral. 10 Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles comercialmente o se pueden producir y separar mediante técnicas conocidas en la técnica.

15 Determinados compuestos de la presente divulgación pueden existir también en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría de torsión debida a rotación restringida alrededor de un enlace simple asimétrico, por ejemplo debida a impedimento estérico o tensión en el anillo, pueden permitir la separación de los diferentes conformeros. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y sus mezclas.

20 La expresión "compuestos de la presente divulgación" y expresiones equivalentes, se entiende que abarcan los compuestos de fórmula (I) y sus enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables. De manera similar, las referencias a intermedios pretenden abarcar sus sales donde el contexto así lo permita.

La presente divulgación pretende incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los presentes compuestos. 25 Los isótopos incluyen aquellos átomos que tiene el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Los compuestos de la divulgación marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no 30 marcado empleado de otro modo. Dichos compuestos pueden tener diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. La expresión 35 "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa sales o formas de iones híbridos de los compuestos de la presente divulgación que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso previsto. Pueden prepararse las sales durante el aislamiento y 40 purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato; digluconato, dibromidrato, diclorhidrato, diyodhidrato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, 45 nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluensulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, maleico, succínico y cítrico.

50 Las sales de adición básicas pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amonio o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de aminas 55 cuaternarias tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciohexilamina, procaina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina y N,N'-dibenciletidiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

60 Una realización de la presente divulgación abarca métodos para inhibir la cinasa 1 asociada con adaptador (AAK1) tanto *in vitro* como *in vivo*, que comprende poner en contacto AAK1 con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 Cuando sea posible administrar para su uso en terapia cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como de sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en forma del compuesto químico puro, es

posible presentar el principio activo como en forma de una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. A menos que se indique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de una enfermedad o afección o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad suficiente de un compuesto o compuestos para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de la enfermedad o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de una enfermedad o afección o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado en solitario, el término se refiere a un ingrediente en solitario. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, son como se ha descrito anteriormente. Los transportadores, diluyentes o excipientes han de ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación, también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye premezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso previsto.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas farmacéuticas unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Son habituales niveles de dosis de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramos ("mg/kg") de peso corporal al día, preferentemente de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día de los compuestos de la presente divulgación para la prevención y tratamiento de enfermedades. Por lo general, las composiciones farmacéuticas de esta divulgación se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración puede utilizarse como tratamiento crónico o agudo. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una forma farmacéutica unitaria variarán dependiendo de la afección que se esté tratando, de la gravedad de la afección, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la tasa de excreción del compuesto empleado, de la duración del tratamiento y de la edad, el género, el peso y el estado del paciente. Las formulaciones farmacéuticas unitarias preferidas son las que contienen una dosis o una subdosis diaria, como se ha citado anteriormente en el presente documento o una fracción adecuada de la misma, de un principio activo. El tratamiento puede iniciarse con pequeñas dosis sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. Tras ello, se aumenta la dosis en incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. En general, el compuesto se administra de forma más deseable a un nivel de concentración que proporcionará generalmente resultados eficaces sin producir ningún efecto secundario perjudicial o dañino.

Cuando las composiciones de esta divulgación comprenden una combinación de un compuesto de la presente divulgación y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional se encuentran normalmente presentes a niveles de dosis de entre aproximadamente un 10 a un 150 % y más preferentemente entre aproximadamente un 10 y un 80 % de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia.

Los compuestos de la divulgación pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales. Por ejemplo, cuando se usan para el tratamiento del dolor, los posibles agentes adicionales incluyen agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y/u otros agentes usados en el tratamiento del dolor.

Los inmunosupresores adecuados para su uso en los métodos y las composiciones de la presente divulgación incluyen los conocidos en la técnica. Algunos ejemplos incluyen aminopterina, azatioprina, ciclosporina A, D-penicilamina, sales de oro, hidroxiclороquina, leflunomida, metotrexato, minociclina, rapamicina, sulfasalazina, tacrolimus (FK506) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un inmunosupresor particular es el metotrexato.

Algunos ejemplos adicionales de inmunosupresores incluyen anticuerpos anti-TNF, tales como adalimumab, certolizumab pegol, etanercept e infliximab. Otros incluyen bloqueantes de interleucina-1, tales como anakinra. Otros incluyen anticuerpos anti-linfocitos B (CD20), tales como rituximab. Otros incluyen bloqueadores de la activación de

linfocitos T, tales como abatacept.

Otros inmunosupresores incluyen inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa, tales como micofenolato mofetilo (CellCept®) y ácido micofenólico (Myfortic®).

5 Los fármacos antiinflamatorios adecuados para su uso en los métodos y las composiciones de la presente divulgación incluyen los conocidos en la técnica. Algunos ejemplos incluyen glucocorticoides y AINE. Algunos ejemplos de glucocorticoides incluyen aldosterona, beclometasona, betametasona, cortisona, desoxicorticosterona, dexametasona, fludrocortisonas, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Algunos ejemplos de AINE incluyen salicilatos (por ejemplo, aspirina, amoxiciprina, benorilato, salicilato de magnesio y colina, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salicilato de salicilo y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilalcanoicos (por ejemplo, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, sulindaco, tolmentina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilpropiónicos (por ejemplo, ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, ácido tiaprofénico, suprofen y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilntranílicos (por ejemplo, ácido meclofenámico, ácido mefenámico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), derivados de pirazolidina (por ejemplo, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona, fenilbutazona, sulfiprazona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), oxicams (por ejemplo, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), inhibidores de COX-2 (por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) y sulfonanilidas (por ejemplo, nimesulida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos).

25 Otros agentes usados en el tratamiento del dolor (incluyendo, pero sin limitación, dolor neuropático y dolor inflamatorio) incluyen, pero sin limitación, agentes tales como pregabalina, lidocaína, duloxetina, la gabapentina, carbamazepina, capsaicina y otros inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina/dopamina y opiáceos (tales como oxicotina, morfina y codeína).

30 En el tratamiento del dolor causado por una enfermedad o afección conocida, tal como diabetes, infección (por ejemplo, herpes zóster o infección por VIH) o cáncer, los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos dirigidos a la enfermedad o afección subyacente. Por ejemplo, cuando se usan para tratar la neuropatía diabética, los compuestos de la divulgación pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos y supresores del apetito. Algunos ejemplos de agentes antidiabéticos incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), insulinas (incluyendo secretagogos de la insulina y sensibilizantes de la insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, glucoavance), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), agonistas PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR alfa/gamma duales, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de proteína de unión a ácidos grasos (aP2), péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) u otros agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) e inhibidores de cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina y LX-4211).

50 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, mediante la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, inyección intratecal, intralesional, intravenosa, o inyecciones o infusiones intradérmicas). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, asociando el principio activo con los vehículos o excipientes. Se prefieren la administración oral o la administración por inyección.

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades individuales, tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

60 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un transportador inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se prepararon triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar tal como un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Pueden estar también presentes agentes aromatizantes, conservante, dispersantes, y colorantes.

65 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente y rellenando vainas de gelatina formadas. Se pueden añadir agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvo antes de la operación de relleno. Se

puede añadir también un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o aglomerando, añadiendo un lubricante y disgregante y prensando para formar comprimidos. Se preparó una mezcla pulverulenta mezclando el compuesto, triturado de forma adecuada, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como una carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humectándola con un aglutinante, tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a pasar a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla pulverulenta se puede procesar a través de la empastilladora y el resultado son piezas brutas formadas imperfectamente rotas en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para impedir que se adhieran a los moldes para la formación de comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime formando comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre y se comprimen en forma de comprimidos directamente sin pasar por los pasos de granulación o aglomeración. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco que consiste de un revestimiento sellador de goma laca, un revestimiento de azúcar o material polimérico, y un revestimiento de cera pulida. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Se pueden preparar fluidos orales tales como soluciones, jarabes, y elixires en foranas farmacéuticas unitarias de tal manera que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa aromatizada adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo no tóxico.

Pueden añadirse también solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol polioxietilenado, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta piperita o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea adecuado, las formulaciones farmacéuticas unitarias para la administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, tal como, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material en partículas en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse en forma de sistemas de administración liposómicos, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse también mediante el uso de anticuerpos monoclonales como transportadores individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol o polietileno oxidopolilisina sustituidos con restos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches individuales previstos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo prolongado de tiempo. Por ejemplo, el principio activo puede suministrarse a través del parche mediante iontoforesis, tal como se describe de manera general en *Pharmaceutical Research* 1986, 3(6), 318.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en donde el vehículo es un sólido incluyen un



polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administran por aspiración por la nariz, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un envase con el polvo sujetado cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido, para su administración como aerosol nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o soluciones oleosas del principio activo.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por inhalación incluyen partículas finas de polvo o nebulizaciones, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles nebulizadores o insufladores presurizados de dosis medidas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

El término "paciente" incluye seres humanos y otros mamíferos.

A menos que se indique otra cosa, los términos "gestionar", "que gestiona" y "gestión" incluyen la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o trastorno, y/o la prolongación del tiempo que un paciente que ha padecido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos incluyen la modulación del umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar la forma en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

El término "tratar" se refiere a: (i) prevenir que una enfermedad, trastorno o dolencia se produzca en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero al que aún no se le ha diagnosticado que la tenga; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

Se pretende que la divulgación abarque compuestos que tienen la fórmula (I) cuando se preparan mediante procesos de síntesis o mediante procesos metabólicos, incluyendo aquellos que suceden en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o en procesos que se producen *in vitro*.

Las abreviaturas utilizadas en la presente solicitud, incluidas particularmente en los esquemas y ejemplos ilustrativos que siguen, son bien conocidas para los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas utilizadas son las siguientes: Ph para fenilo; OAc para acetato; DME para 1,2-dimetoxietano; DMF para N,N-dimetilformamida; n-BuLi para n-butililitio; AcOH para ácido acético; THF para tetrahidrofurano; Me para metilo; DMAC o DMAC para dimetilacetamida; AIBN para azobisisobutironitrilo; TosMIC para isocianuro de tosilmétilo; MeOH para metanol; EtOH para etanol; LDA para diisopropilamida de litio; TBTU para tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio; DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo; MeCN o ACN para acetonitrilo; Et para etilo; NBS para N-bromosuccinimida; PPA para ácido polifosfórico; TEA o Et<sub>3</sub>N para trietilamina; DCM para diclorometano; DCE para 1,2-dicloroetano; DIEA para diisopropiletilamina; EtOAc para acetato de etilo; MeOD para CD<sub>3</sub>OD; TFA para ácido trifluoroacético; h para horas; DEA para dietilamina; T.A. o TA para temperatura ambiente y T.R. o TR para tiempo de retención; DPPF para 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno; EDC para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; HOBT para hidroxibenzotriazol y DMAP para N,N-dimetilaminopiridina.

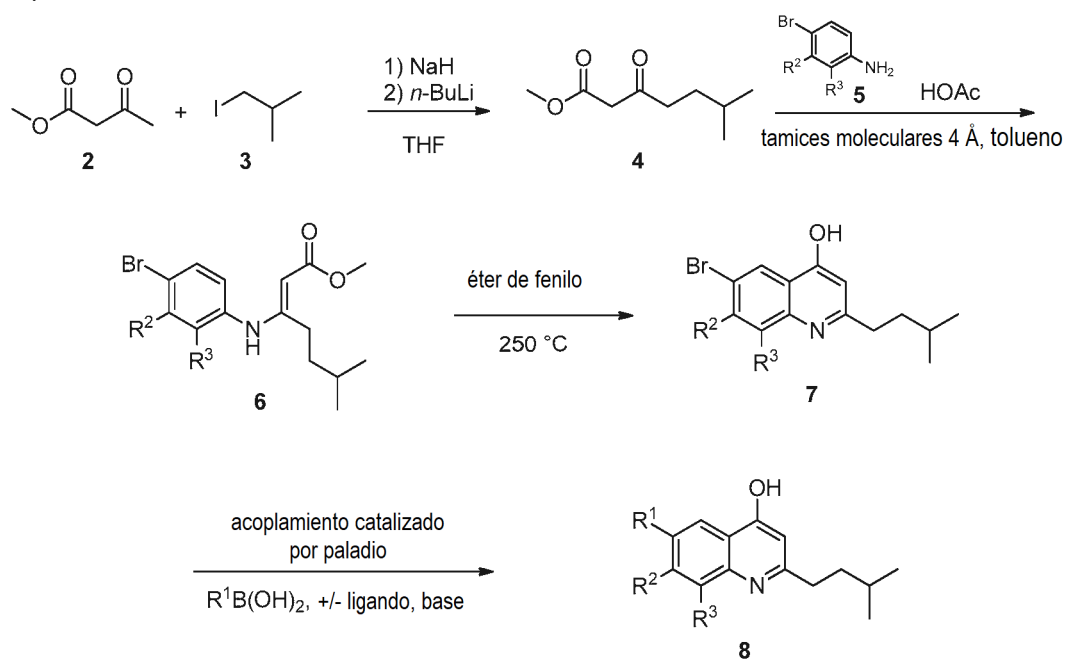
## Ejemplos

La presente divulgación se describirá ahora en relación con ciertas realizaciones que no pretenden limitar su alcance. Por el contrario, la presente divulgación cubre todas las alternativas, modificaciones y equivalencias que pueden incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, los ejemplos siguientes, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos son para los propósitos de ilustración de ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección así como otros métodos de síntesis conocidos por los expertos habituales en la técnica. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para la transformación afectada. También, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección de disolventes, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y deben usarse entonces métodos alternativos.

Los compuestos de fórmula 8, donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el esquema 1. El tratamiento de acetoacetato de etilo con hidruro sódico y *n*-butillitio en un disolvente aprótico polar tal como THF seguido de la adición de 1-yodo-2-metilpropano (**3**) proporciona 6-metil-3-oxoheptanoato de metilo (**4**). Un experto en la técnica reconocerá que varios haluros de alquilo, además de 1-yodo-2-metilpropano, puede hacerse reaccionar con **2** para proporcionar compuestos con diversos grupos alquilo en lugar del sustituyente 3-metilbutilo en **4**. El compuesto **4** se condensa con anilinas de fórmula **5** en presencia de un ácido tal como ácido acético y tamices moleculares de 4 Å en un disolvente tal como tolueno a temperaturas que varían de 60 °C a 120 °C para proporcionar compuestos de fórmula 6. Los compuestos de fórmula 6 se calentaron a 250 °C en éter de fenilo para proporcionar compuestos de fórmula 7. El acoplamiento de los compuestos de fórmula 7 con arilo y ácidos heteroarilborónicos en presencia de un catalizador de paladio tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y una base tal como carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico o fosfato potásico en presencia o ausencia de un ligando tal como SPhos o XPhos y en un disolvente tal como DME, DMF, tolueno, THF, dioxano, metanol, etanol, butanol o agua o una combinación de los mismos a temperaturas que varían de 20 a 150 °C proporcionan los compuestos de fórmula 8. La reacción de acoplamiento se realiza calentando la mezcla de reacción usando métodos convencionales de laboratorio o calentando la mezcla de reacción en un microondas.

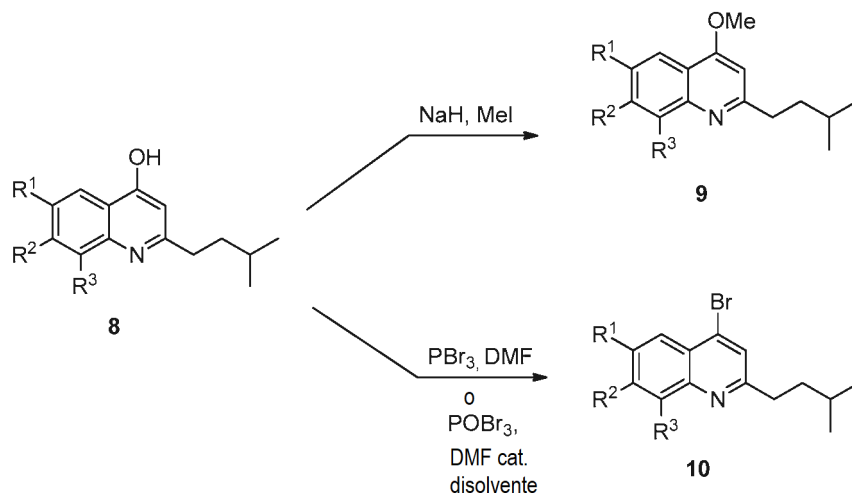
Esquema 1



Usando los métodos descritos en el esquema 2, los compuestos de fórmula 9, donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  son como se define en la fórmula (I), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula 8 tratando los últimos con una base tal como hidruro sódico, carbonato potásico, hidróxido potásico o hidróxido sódico en un disolvente tal como DMF o THF. La posterior adición de un agente metilante tal como yodometano o dimetilsulfato y la agitación de la mezcla de reacción

a temperaturas que varían de 0 a 100 °C proporciona los compuestos de fórmula **9**. Los compuestos de fórmula **10**, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se define en la fórmula (I), pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **8** agitando los últimos en presencia de tribromuro de fósforo en un disolvente tal como DMF. Como alternativa, esta reacción puede realizarse calentando los compuestos de fórmula **8** en presencia de oxibromuro de fósforo y DMF catalítico en un disolvente tal como dicloroetano a temperaturas que varían de 50 a 100 °C para proporcionar los compuestos de fórmula **10**.

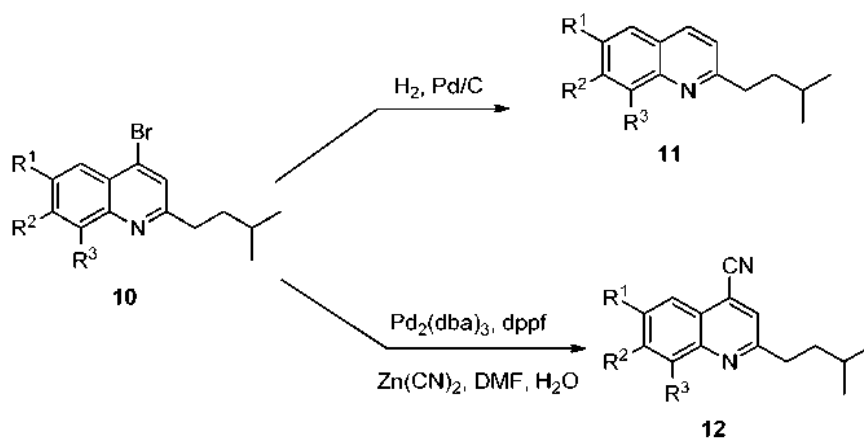
Esquema 2



10 Usando los métodos descritos en el esquema 3, los compuestos de fórmula **11**, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se define en la fórmula (I), pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **10** tratando los últimos con paladio sobre carbono en un disolvente tal como metanol o etanol y agitando la mezcla resultante en atmósfera de hidrógeno. Los compuestos de fórmula **12**, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se define en la fórmula (I), pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **10** agitando los últimos en presencia de un catalizador de paladio y un ligando apropiado, si es necesario, junto con cianuro de cinc en un disolvente tal como DMF, DME o DMAC en presencia o ausencia de agua. La reacción se realiza a temperaturas que varían de 70 a 150 °C para formar los compuestos de fórmula **12**. La reacción de acoplamiento se realiza calentando la mezcla de reacción usando métodos convencionales de laboratorio o calentando la mezcla de reacción en un microondas.

20

Esquema 3

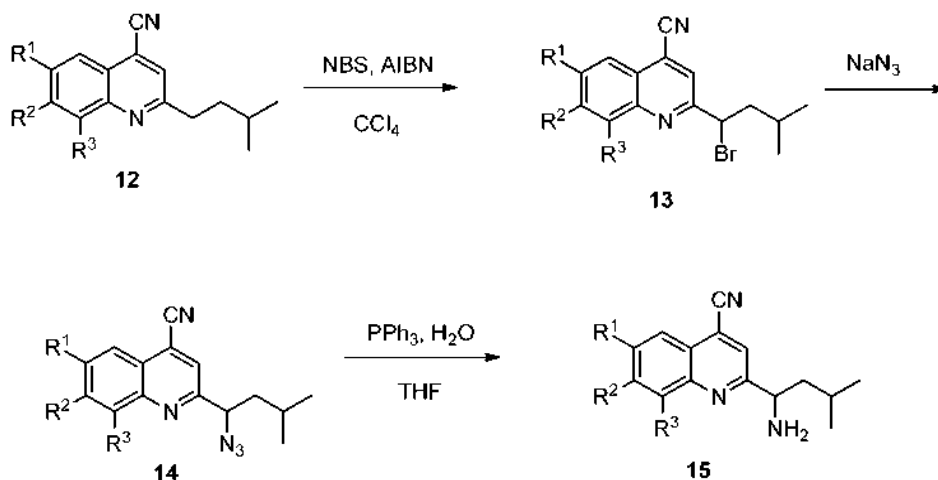


Los compuestos de fórmula **15**, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se define en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el esquema 4 a partir de los compuestos de fórmula **12**. El tratamiento de los últimos con un agente de bromación tal como *N*-bromosuccinimida y AIBN en tetracloruro de carbono con calentamiento proporciona los compuestos de fórmula **13**. El desplazamiento del bromuro con azida sódica en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo, DMF o piridina proporciona los compuestos de fórmula **14**. La reducción de la azida a la amina puede llevarse a cabo mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula **14** con trifetilfosfina en una mezcla de THF y agua para dar los compuestos de fórmula **15**. Como alternativa, los compuestos de fórmula **14** pueden colocarse en atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono en un disolvente tal como metanol o etanol para proporcionar los compuestos de fórmula **15**.

25

30

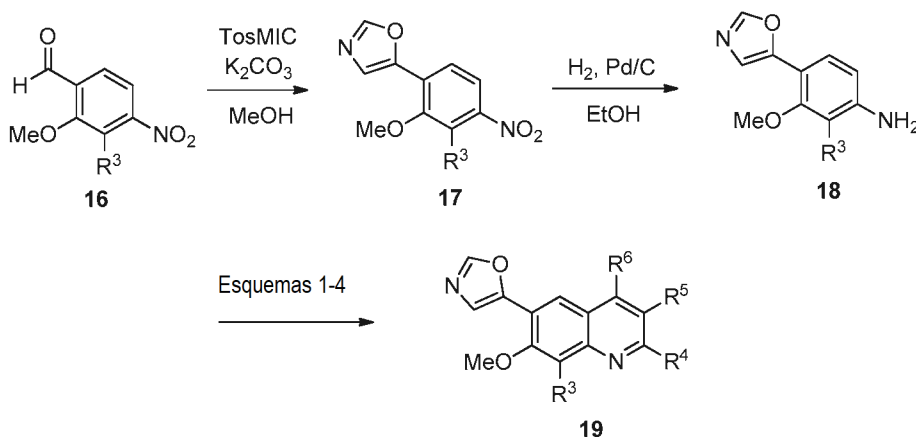
Esquema 4



Un experto en la técnica reconocerá que puede cambiarse el orden de incorporación de algunos sustituyentes. Por ejemplo, los sustituyentes  $R^1$  y  $R^2$  en los compuestos de fórmula (I) donde  $R^1$  = oxazol-5-ilo y  $R^2$  = metoxi pueden incorporarse como se muestra en el esquema 5. El tratamiento de los compuestos de fórmula 16, que contiene un grupo metoxi en  $R^2$ , con TosMIC en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente tal como metanol proporciona los compuestos de fórmula 17. La reducción del grupo nitro en 17 se lleva a cabo usando condiciones convencionales tales como, pero sin limitación,  $\text{H}_2$  y Pd/C, cinc con cloruro de amonio o cloruro de estaño en un disolvente apropiado tal como metanol o etanol a temperaturas que varían de 0 °C a 100 °C para dar los compuestos de fórmula 18. Los compuestos de fórmula 18 pueden volver a procesarse usando los procedimientos apropiados descritos en los esquemas 1-4 para proporcionar los compuestos de fórmula 19, donde  $R^4$  = 3-metilbutilo o 1-amino-3-metilbutilo;  $R^5$  = H; y  $R^6$  = H, Br, OMe o CN.

15

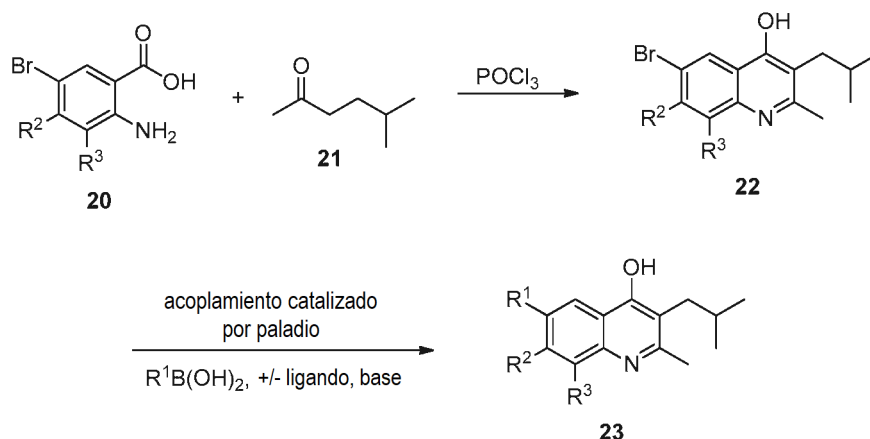
Esquema 5



Los compuestos de fórmula 23, donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  son como se define en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el esquema 6. Los compuestos de fórmula 20 y 21 se combinan y se calientan con oxiclورو de fósforo para proporcionar los compuestos de fórmula 22. El acoplamiento de los compuestos de fórmula 22 con arilo y ácidos heteroarilborónicos en presencia de un catalizador de paladio tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y una base tal como carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico o fosfato potásico en presencia o ausencia de un ligando tal como SPhos o XPhos y en un disolvente tal como DME, DMF, tolueno, THF, dioxano, metanol, etanol, butanol o agua o una combinación de los mismos a temperaturas que varían de 20 a 150 °C proporcionan los compuestos de fórmula 23. La reacción de acoplamiento se realiza calentando la mezcla de reacción usando métodos convencionales de laboratorio o calentando la mezcla de reacción en un microondas.

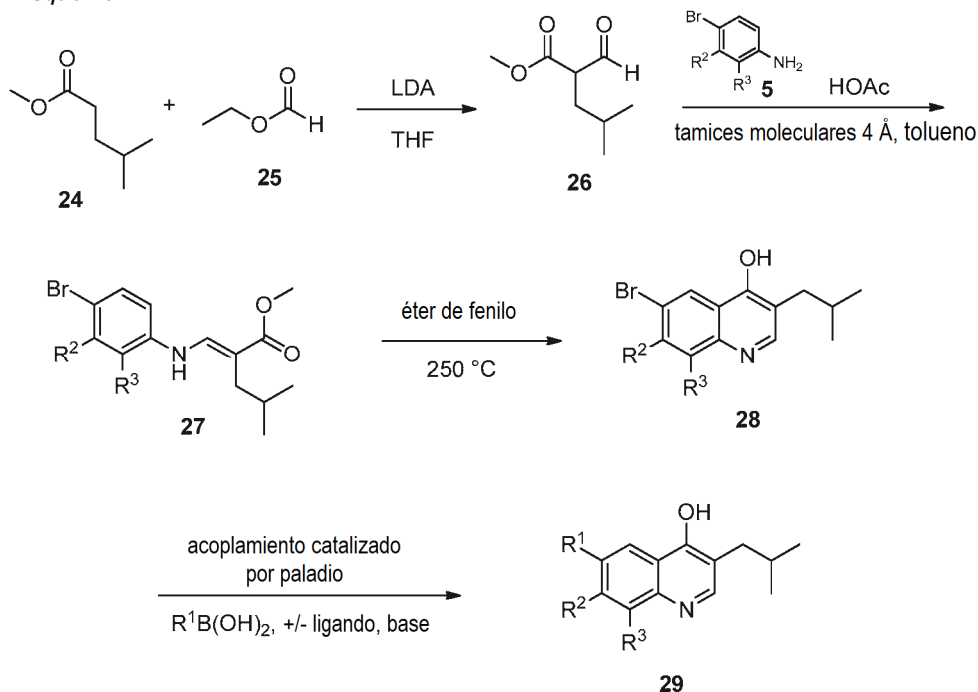
25

Esquema 6



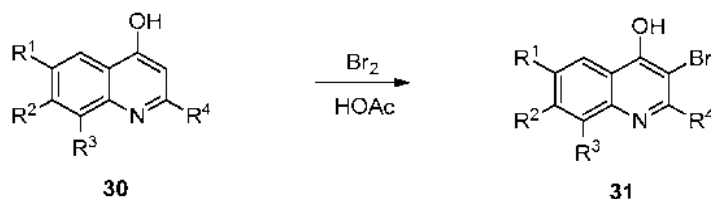
Los compuestos de fórmula **29**, donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  son como se define en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el esquema 7. El tratamiento de **24** con una base tal como LDA en un disolvente aprótico polar tal como THF seguido de la adición de formiato de etilo (**25**) proporciona **26**. El compuesto **26** puede condensarse con anilinas de fórmula **5** en presencia de un ácido tal como ácido acético y tamices moleculares de 4 Å en un disolvente tal como tolueno a temperaturas que varían de 60 °C a 120 °C para formar los compuestos de fórmula **27**. Los compuestos de fórmula **27** se calientan a 250 °C en éter de fenilo resultante de ciclación para formar los compuestos de fórmula **28**. El acoplamiento de los compuestos de fórmula **28** con arilo y ácidos heteroarilborónicos en presencia de un catalizador de paladio tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y una base tal como carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico o fosfato potásico en presencia o ausencia de un ligando tal como SPhos o XPhos y en un disolvente tal como DME, DMF, tolueno, THF, dioxano, metanol, etanol, butanol o agua o una combinación de los mismos a temperaturas que varían de 20 a 150 °C proporcionan los compuestos de fórmula **29**. La reacción de acoplamiento se realiza calentando la mezcla de reacción usando métodos convencionales de laboratorio o calentando la mezcla de reacción en un microondas.

Esquema 7



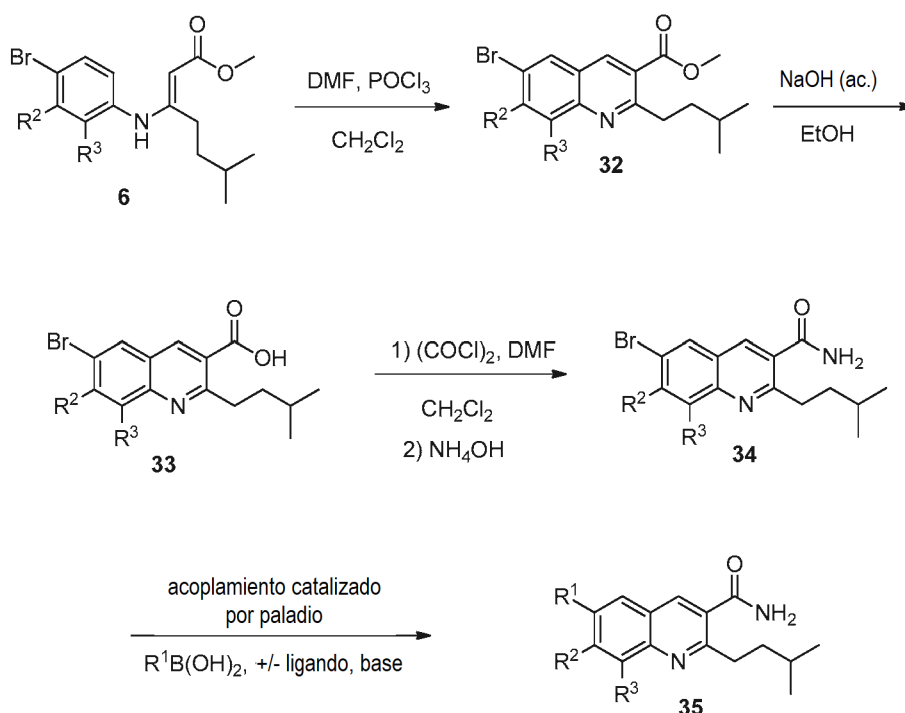
Los compuestos de fórmula **31**, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son como se define en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el esquema 8. Los compuestos de fórmula **30** pueden prepararse como se ilustra en el esquema 1. El tratamiento de **30** con bromo en ácido acético proporciona los compuestos de fórmula **31**.

Esquema 8



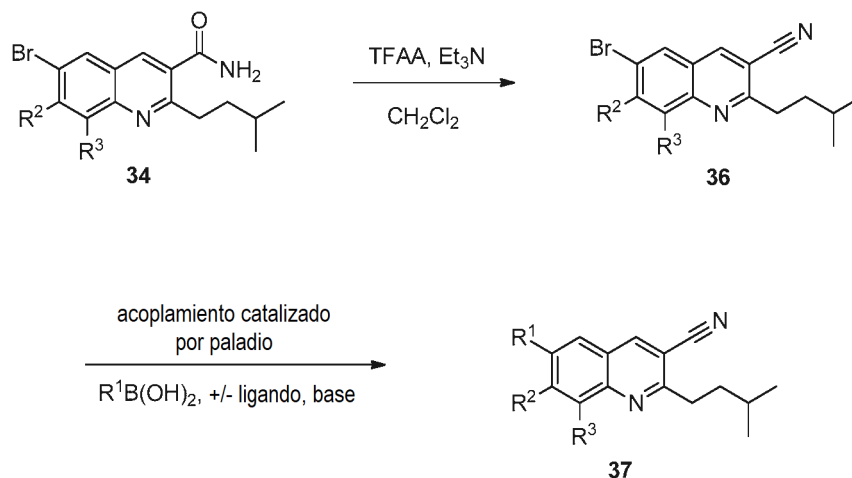
- Los compuestos de fórmula **35**, donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  son como se define en la fórmula (I), pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **6** (preparados como se muestra en el esquema 1) como se describe en el esquema 9. Los compuestos de fórmula **6** se calientan en presencia de DMF y  $\text{POCl}_3$  para formar los compuestos de fórmula **32**. La hidrólisis del éster en **32** con reactivos tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico proporciona los compuestos de fórmula **33**. El tratamiento de los compuestos de fórmula **33** con cloruro de oxalilo y DMF catalítico da el correspondiente cloruro de ácido, que a su vez se trata con hidróxido de amonio para proporcionar los compuestos de fórmula **34**. El acoplamiento de los compuestos de fórmula **34** con arilo y ácidos heteroarilborónicos en presencia de un catalizador de paladio tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y una base tal como carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico o fosfato potásico en presencia o ausencia de un ligando tal como SPhos o XPhos y en un disolvente tal como DME, DMF, tolueno, THF, dioxano, metanol, etanol, butanol o agua o una combinación de los mismos a temperaturas que varían de 20 a 150 °C proporciona los compuestos de fórmula **35**. La reacción de acoplamiento se realiza calentando la mezcla de reacción usando métodos convencionales de laboratorio o calentando la mezcla de reacción en un microondas.

Esquema 9



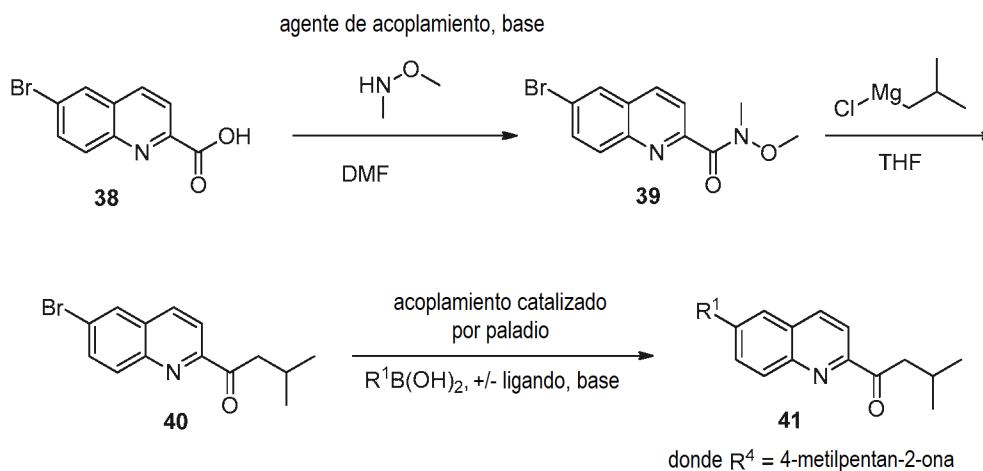
- Los compuestos de fórmula **37**, donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  son como se define en la fórmula (I), pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **34** (preparados como se muestra en el esquema 9) como se describe en el esquema 10. El tratamiento de los compuestos de fórmula **34** con anhídrido trifluoroacético en presencia de una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina da como resultado la formación de los compuestos de fórmula **36**. El acoplamiento de los compuestos de fórmula **36** con arilo y ácidos heteroarilborónicos en presencia de un catalizador de paladio tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y una base tal como carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico o fosfato potásico en presencia o ausencia de un ligando tal como SPhos o XPhos y en un disolvente tal como DME, DMF, tolueno, THF, dioxano, metanol, etanol, butanol o agua o una combinación de los mismos a temperaturas que varían de 20 a 150 °C proporciona los compuestos de fórmula **37**. La reacción de acoplamiento se realiza calentando la mezcla de reacción usando métodos convencionales de laboratorio o calentando la mezcla de reacción en un microondas.

Esquema 10



Los compuestos de fórmula **41** donde  $R^4 = 4\text{-metilpentan-2-ona}$  pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **38** como se ilustra en el esquema 11. El tratamiento de los compuestos de fórmula **38** con *N,O*-dimetilhidroxilamina en presencia de un agente de acoplamiento tal como TBTU y una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina da como resultado la formación de los compuestos de fórmula **39**. El tratamiento de los compuestos de la fórmula **39** con un reactivo de Grignard en un disolvente tal como THF o éter dietílico da como resultado la formación de los compuestos de la fórmula **40**. El acoplamiento de los compuestos de fórmula **40** con arilo y ácidos heteroarilborónicos en presencia de un catalizador de paladio tal como  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  o  $\text{Pd(OAc)}_2$  y una base tal como carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico o fosfato potásico en presencia o ausencia de un ligando tal como SPhos o XPhos y en un disolvente tal como DME, DMF, tolueno, THF, dioxano, metanol, etanol, butanol o agua una combinación de los mismos a temperaturas que varían de 20 a 150 °C proporcionan los compuestos de fórmula **41** donde  $R^4 = 4\text{-metilpentan-2-ona}$ . La reacción de acoplamiento se realiza calentando la mezcla de reacción usando métodos convencionales de laboratorio o calentando la mezcla de reacción en un microondas.

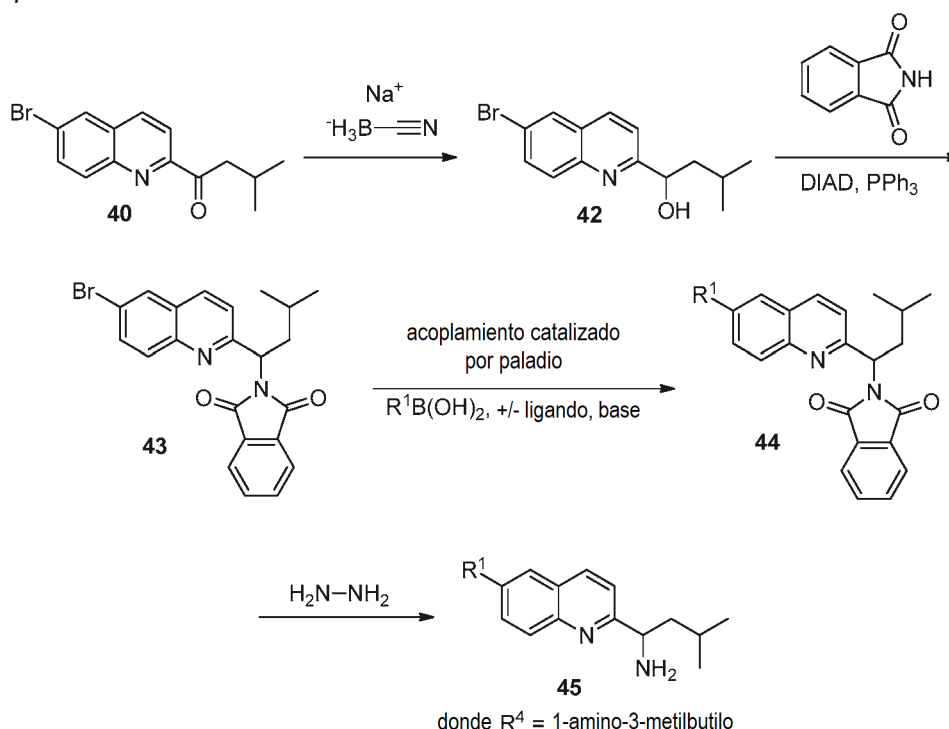
Esquema 11



Los compuestos de fórmula **45** donde  $R^4 = 1\text{-amino-3-metilbutilo}$  pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **40** (como se preparan en el esquema 11) como se ilustra en el esquema 12. El tratamiento de los compuestos de fórmula **40** con un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico da como resultado la formación de los compuestos de fórmula **42**. La reacción de Mitsunobu de los compuestos de fórmula **42** con una fuente de amina tal como ftalimida usando condiciones convencionales tales como DIAD, trifenilfosfina en un disolvente tal como THF dan como resultado la formación de los compuestos de la fórmula **43**. El acoplamiento de los compuestos de fórmula **43** con arilo y ácidos heteroarilborónicos en presencia de un catalizador de paladio tal como  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  o  $\text{Pd(OAc)}_2$  y una base tal como carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico o fosfato potásico en presencia o ausencia de un ligando tal como SPhos o XPhos y en un disolvente tal como DME, DMF, tolueno, THF, dioxano, metanol, etanol, butanol o agua o una combinación de los mismos a temperaturas que varían de 20 a 150 °C proporcionan los compuestos de fórmula **44**. La reacción de acoplamiento se realiza calentando la mezcla de reacción usando métodos convencionales de laboratorio o calentando la mezcla de reacción en un microondas. La desprotección del ftalato de los compuestos de fórmula **44** con un reactivo tal como hidrazina proporciona los compuestos de fórmula **45** donde  $R^4$

= 1-amino-3-metilbutilo.

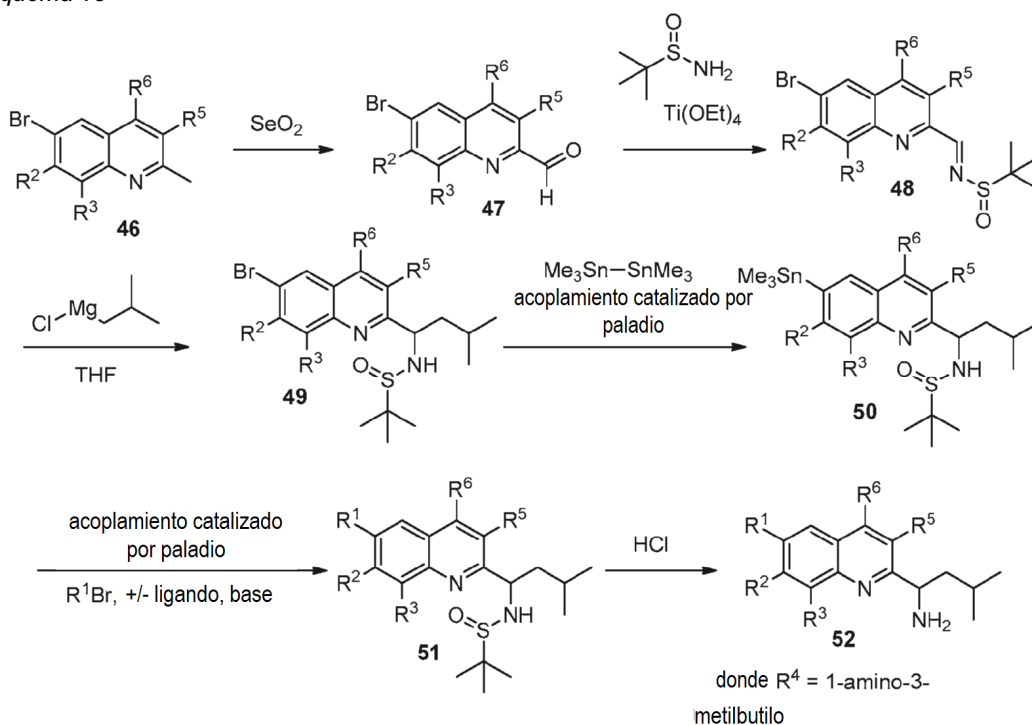
Esquema 12



- 5 Los compuestos de fórmula **52** donde  $R^4 = 1\text{-amino-3-metilbutilo}$  pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **46** como se ilustra en el esquema 13. El tratamiento de los compuestos de fórmula **46** con un agente oxidante tal como dióxido de selenio da como resultado la formación de los compuestos de fórmula **47**. La formación de sulfinamida con *t*-butilsulfinamida racémica u ópticamente pura en presencia de un agente de deshidratación tal como tetraetoxi titanio proporciona los compuestos de fórmula **48** en forma de una mezcla de diastereómeros. El tratamiento
- 10 de los compuestos de la fórmula **48** con un reactivo de Grignard en un disolvente tal como THF o éter dietílico da como resultado la formación de los compuestos de la fórmula **49**. La conversión de los compuestos de fórmula **49** mediante acoplamiento mediado por paladio con hexametilditina en presencia de un catalizador de paladio tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  en un disolvente tal como MeCN, tolueno, THF o dioxano a temperaturas que varían de 40 a 150 °C proporciona los compuestos de fórmula **50**. El acoplamiento de Stille de los compuestos de fórmula **50** con
- 15 arilo y haluros de heteroarilo en presencia de un catalizador de paladio tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y una base tal como carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico o fosfato potásico en presencia o ausencia de un aditivo tal como bromuro o fluoruro de tetrametilamonio en un disolvente tal como DME, DMF, tolueno, THF o dioxano a temperaturas que varían de 20 a 150 °C proporciona los compuestos de fórmula **51**. La reacción de acoplamiento se realiza calentando la mezcla de reacción usando métodos convencionales de laboratorio o calentando
- 20 la mezcla de reacción en un microondas. La desprotección de la sulfinamida de los compuestos de fórmula **51** con un reactivo tal como HCl proporciona compuestos de fórmula **52** donde  $R^4 = 1\text{-amino-3-metilbutilo}$ .

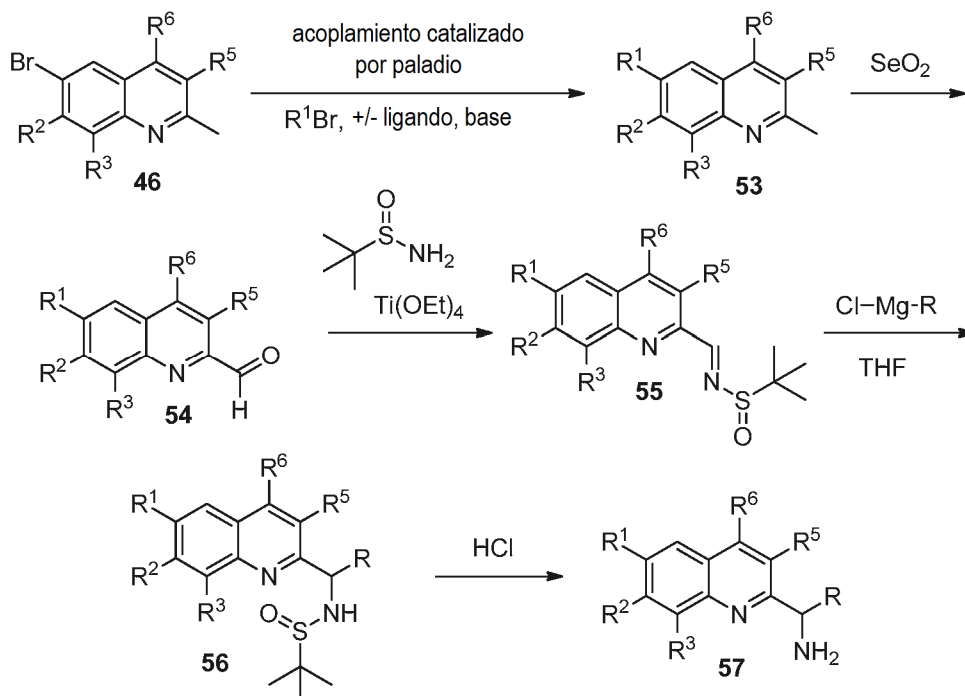


Esquema 13



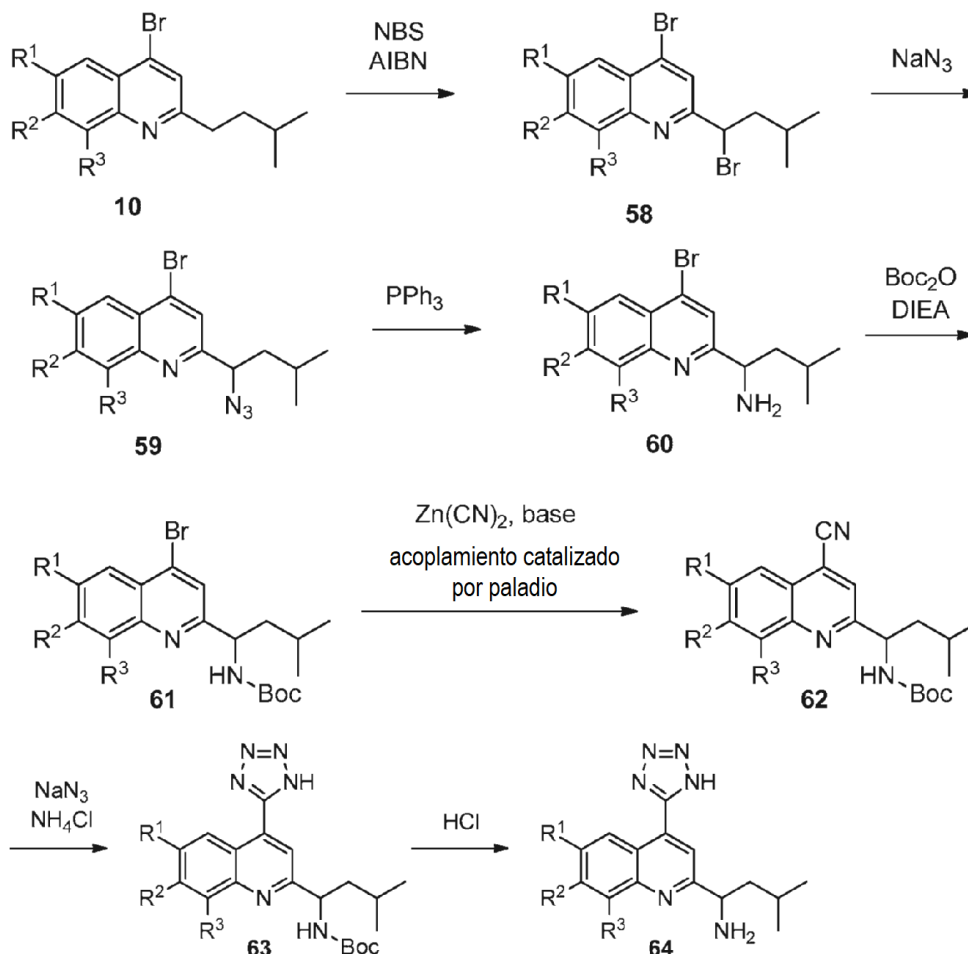
Los compuestos de fórmula 57 pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula 46 como se ilustra en el esquema 14. El acoplamiento de los compuestos de fórmula 46 con arilo y ácidos heteroarilborónicos en presencia de un catalizador de paladio tal como  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  o  $\text{Pd(OAc)}_2$  y una base tal como carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico o fosfato potásico en presencia o ausencia de un ligando tal como SPhos o XPhos y en un disolvente tal como DME, DMF, tolueno, THF, dioxano, metanol, etanol, butanol o agua o una combinación de los mismos a temperaturas que varían de 20 a 150 °C proporciona los compuestos de fórmula 53. La reacción de acoplamiento se realiza calentando la mezcla de reacción usando métodos convencionales de laboratorio o calentando la mezcla de reacción en un microondas. El tratamiento de los compuestos de fórmula 53 con un agente oxidante tal como dióxido de selenio da como resultado la formación de los compuestos de fórmula 54. La formación de sulfonamida con *t*-butil sulfonamida racémica u ópticamente pura en presencia de un agente de deshidratación tal como tetraetoxi titanio proporciona los compuestos de fórmula 55. El tratamiento de los compuestos de la fórmula 55 con un reactivo de Grignard en un disolvente tal como THF o éter dietílico da como resultado la formación de los compuestos de la fórmula 56 en forma de una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros continúan en forma de una mezcla o separarse mediante cromatografía sobre gel de sílice o HPLC. La desprotección de la sulfonamida de los compuestos de fórmula 56 con un reactivo tal como HCl proporciona los compuestos de fórmula 57. Si se desea, los compuestos racémicos de fórmula 57 pueden separarse en los dos enantiómeros mediante HPLC quiral.

Esquema 14



- Usando los métodos descritos en el esquema 15, los compuestos de fórmula 64 pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula 10 (preparados tal como se describe en el esquema 2). El tratamiento de los compuestos de fórmula 10 con NBS en presencia de AIBN en un disolvente tal como tetracloruro de carbono puede proporcionar los compuestos de fórmula 58. El tratamiento de los compuestos de fórmula 58 con azida sódica en un disolvente tal como acetona a temperaturas elevadas puede proporcionar los compuestos de fórmula 59. La reducción de la azida en los compuestos de fórmula 59 con trifetilfosfina en un disolvente tal como THF puede proporcionar los compuestos de fórmula 60. La protección de la amina con un grupo tal como BOC seguido de acoplamiento de Negishi con  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  en presencia de un agente de acoplamiento tal como trisdibencilidenoacetona y un ligando tal como DPPF en un sistema disolvente tal como DMF y agua, a temperaturas que varían de 80 a 150 °C, proporciona los compuestos de fórmula 62. La conversión del nitrilo en los compuestos de fórmula 62 al tetrazol puede llevarse a cabo en presencia de azida sódica y cloruro de amonio en un disolvente tal como DMF a temperaturas que varían de 80 a 120 °C para proporcionar los compuestos de fórmula 63. La desprotección de los compuestos de fórmula 63 con un reactivo tal como HCl proporciona los compuestos de fórmula 64. Si se desea, los compuestos racémicos de fórmula 64 pueden separarse en los dos enantiómeros mediante HPLC quiral.

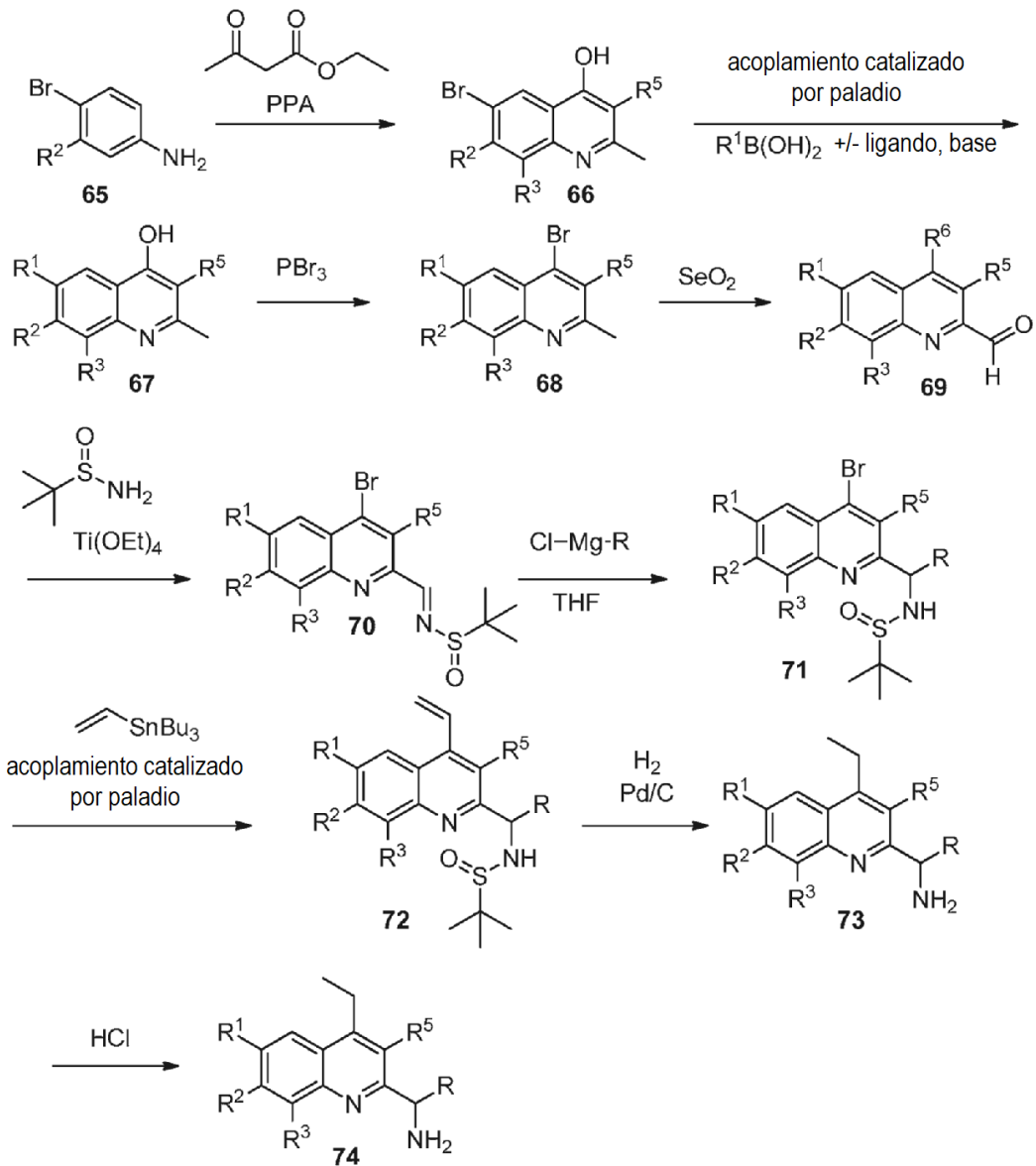
Esquema 15



Los compuestos de fórmula **74** pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula **65** como se ilustra en el esquema 16. La condensación de **65** con 3-oxobutanoato de etilo en presencia de un ácido tal como PPA puede proporcionar los compuestos de la fórmula **66**. El acoplamiento de los compuestos de fórmula **66** con arilo y ácidos heteroarilborónicos en presencia de un catalizador de paladio tal como  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  o  $\text{Pd(OAc)}_2$  y una base tal como carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico o fosfato potásico en presencia o ausencia de un ligando tal como SPhos o XPhos y en un disolvente tal como DME, DMF, tolueno, THF, dioxano, metanol, etanol, butanol o agua o una combinación de los mismos a temperaturas que varían de 20 a 150 °C proporcionan los compuestos de fórmula **67**. La reacción de acoplamiento se realiza calentando la mezcla de reacción usando métodos convencionales de laboratorio o calentando la mezcla de reacción en un microondas. El tratamiento de los compuestos de fórmula **67** con un reactivo tal como  $\text{PBr}_3$  da como resultado la formación de los compuestos de fórmula **68**. El tratamiento de los compuestos de fórmula **68** con un agente oxidante tal como dióxido de selenio da como resultado la formación de los compuestos de fórmula **69**. La formación de sulfenamida con *t*-butilsulfenamida racémica u ópticamente pura en presencia de un agente de deshidratación tal como tetraetoxi titanio proporciona los compuestos de fórmula **70**. El tratamiento de los compuestos de la fórmula **70** con un reactivo de Grignard en un disolvente tal como THF o éter dietílico da como resultado la formación de los compuestos de la fórmula **71** en forma de una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros continúan en forma de una mezcla o separarse mediante cromatografía sobre gel de sílice o HPLC. El acoplamiento de Stille de los compuestos de fórmula **71** con tributiletlenilestannano en presencia de un catalizador de paladio tal como  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  o  $\text{Pd(OAc)}_2$  y una base tal como carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico o fosfato potásico en presencia o ausencia de un aditivo tal como bromuro o fluoruro de tetrametilamonio en un disolvente tal como DME, DMF, tolueno, THF o dioxano, a temperaturas que varían de 20 a 150 °C, proporciona los compuestos de fórmula **72**. La reacción de acoplamiento se realiza calentando la mezcla de reacción usando métodos convencionales de laboratorio o calentando la mezcla de reacción en un microondas. Los compuestos de la fórmula **72** pueden hidrogenarse en presencia de paladio sobre carbono en un disolvente tal como metanol o etanol para proporcionar los compuestos de la fórmula **73**. La desprotección de la sulfenamida de los compuestos de fórmula **73** con un reactivo tal como HCl proporciona los compuestos de fórmula **74**. Si se desea, los compuestos racémicos de fórmula **74** pueden separarse en los dos enantiómeros mediante HPLC quiral.

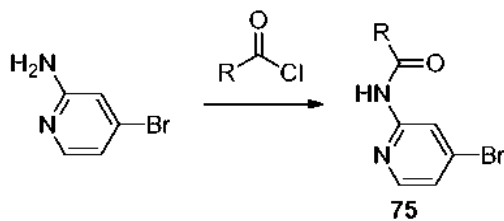
30

Esquema 16



5 Los intermedios de fórmula **75** se preparan como se indica en el esquema 17. La 2-amino-4-bromopiridina puede acilarse con un cloruro de ácido en presencia de una base tal como TEA o DIEA en un disolvente tal como DMF o DCM para proporcionar los intermedios de la fórmula **75**.

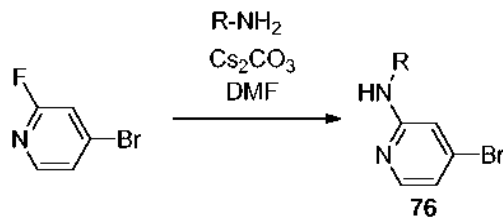
Esquema 17



10 Los intermedios de fórmula **76** se preparan como se indica en el esquema 18. La 4-bromo-2-fluoropiridina puede tratarse con una alquilamina en presencia de una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como DMF para proporcionar los intermedios de la fórmula **76**.

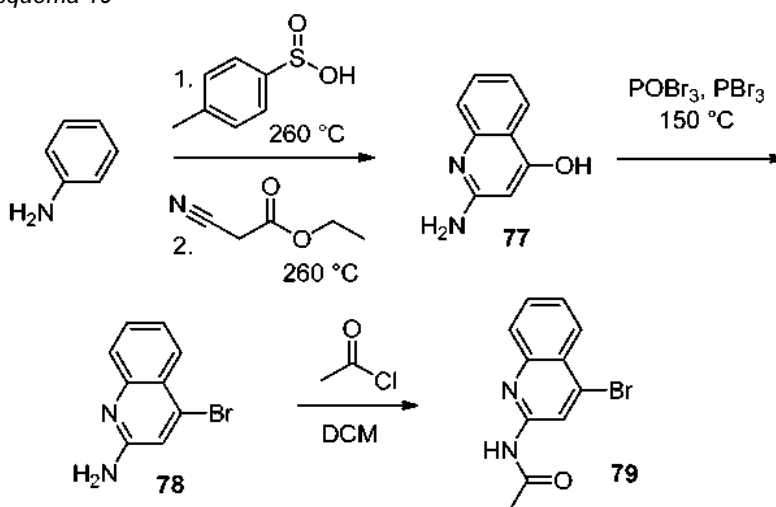
15

Esquema 18



5 El intermedio 79 puede prepararse como se indica en el esquema 19. La anilina puede tratarse con ácido 4-metilbencenosulfónico a 260 °C seguido de tratamiento con 2-cianoacetato de etilo a 260 °C para proporcionar 77. El intermedio 77 puede bromarse en presencia de oxibromuro de fósforo y tribromuro de fósforo a 150 °C para dar bromuro 78. El intermedio 78 puede acilarse con cloruro de acetilo en DCM para proporcionar el intermedio 79.

Esquema 19



10

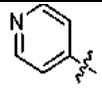
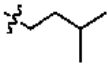
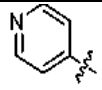
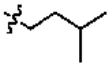
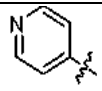
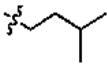
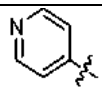
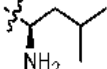
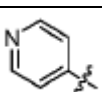
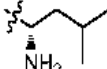
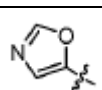
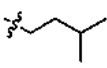
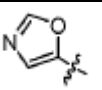
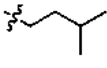
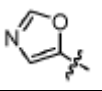
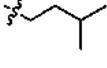
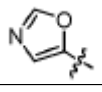
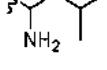
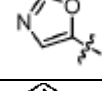
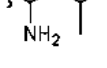
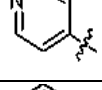

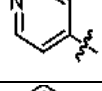

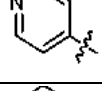
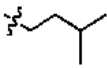
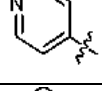
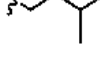
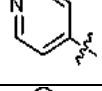
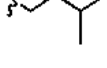
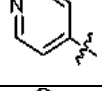
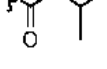
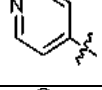
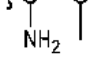
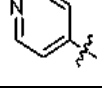
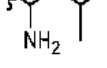
En la tabla 1 se enumeran diversos análogos sintetizados usando los esquemas 1-16. AAK1.

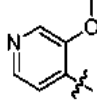
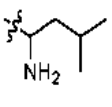
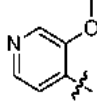
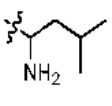
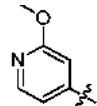
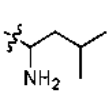
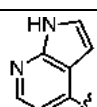
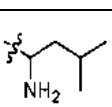
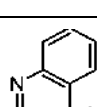
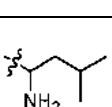
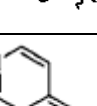
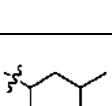
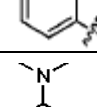
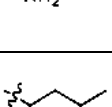
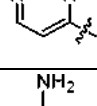
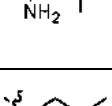
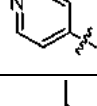
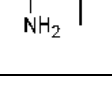
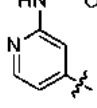
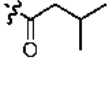
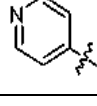
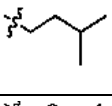
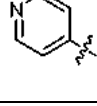
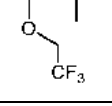
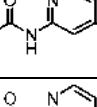
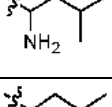
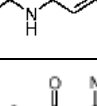
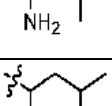
Tabla 1

15

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	(M+H) <sup>+</sup>
1		H	H		H	OH	293,1
2		H	H		H	OMe	307,2
3		H	H		H	Br	355,0

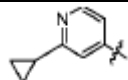
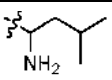
ES 2 701 903 T3

4		H	H		H	H	277,1
5		H	H		H	N(Me) <sub>2</sub>	320,1
6		H	H		H	CN	302,1
7		H	H		H	CN	317,2
8		H	H		H	CN	317,2
9		OMe	H		H	OH	313,1
10		OMe	H		H	Br	375,0
11		OMe	H		H	CN	322,1
12		OMe	H		H	CN	337,1
13		OMe	H		H	CN	337,1
14		H	H	Me		OH	293,0
15		H	H	H		OH	279,2
16		H	H		Br	OH	371,1
17		H	H		CONH <sub>2</sub>	H	320,1
18		H	H		CN	H	302,1
19		H	H		H	H	291,1
20		H	H		H	H	292,2
21		H	H		H	H	292,2

22		H	H		H	H	322,2
23		H	H		H	H	322,2
24		H	H		H	H	322,1
25		H	H		H	H	331,0
26		H	H		H	H	342,0
27		H	H		H	H	342,0
28		H	H		H	H	336,0
29		H	H		H	H	307,0
30		H	H		H	H	348,0
31		H	H		H	=S	309,2
32		H	H		H	H	375,0
33		H	H		H	H	349,2
34		H	H		H	H	349,2
35		H	H		H	H	429,2

36		H	H		H	H	375,2
37		H	H		H		360,2
38		H	H		H	H	347,2
39		H	H		H	CONH <sub>2</sub>	361,0
40		H	H		H	CONH <sub>2</sub>	361,2
41		H	H		H	CN	(M-H): 341,2
42		H	H		H	H	479,2
43		H	H		H	Et	320,2
44		H	F		H	CN	335,2
45		H	H		H	H	350,2
46		H	H		H	H	399,2
47		H	H		H	H	399,2
48		H	H		H	H	357,2
49		H	H		H	H	357,2



50		H	H		H	H	332,2
----	---	---	---	--	---	---	-------

## DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES ESPECÍFICAS

5 En los siguientes ejemplos, los espectros de la RMN de protones se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker de 400 o 500 MHz. Los desplazamientos químicos se reportan en valores  $\delta$  con respecto a tetrametilsilano. La cromatografía líquida (CL)/espectrometría de masas se llevó a cabo en un Shimadzu LC acoplado a un Waters Micromass ZQ usando al menos uno de los métodos siguientes. Los tiempos de retención de la HPLC se obtuvieron usando al menos uno de los siguientes métodos:

## 10 Métodos CL-EM:

Método A de CL/EM = Columna: PUROSPHER@star RP-18 (4X55 mm), 3  $\mu$ m; Tampón: NH<sub>4</sub>OAc 20 mM EN AGUA; Fase m. A: Tampón + ACN (90+10); Fase m. B: Tampón + MeCN (10+90); Caudal: 2,5 ml/min

15 Método B de CL/EM = Columna: ZORBAX SB C18 (4,6X50 mm), 5  $\mu$ m; Modo positivo fase m. A: MeOH al 10 % - H<sub>2</sub>O al 90 % - TFA al 0,1 %; Fase m. B: MeOH al 90 % - H<sub>2</sub>O al 10 % - TFA al 0,1 %; Caudal: 5 ml/min

Método C de CL/EM = Columna - Ascentis Express C8 (5x2,1 mm), 2,7  $\mu$ m; Fase m. A: MeCN al 2 %- H<sub>2</sub>O al 98 %- NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; Fase m. B: ACN al 98 %- H<sub>2</sub>O al 2 %- NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; Caudal: 1/min

20 Método D de CL/EM = Columna -ACQUITY UPLC BEH C18 (2,1 X 50 mm), 1,7  $\mu$ m; Fase m. A: TFA al 0,1 % en agua; Fase m. B: ACN; Caudal: 1 ml/min

Método E de CL/EM = Columna - Ascentis Express C18 (5X2,1 mm), 2,7  $\mu$ m; Fase m. A: MeCN al 2 %- H<sub>2</sub>O al 98 %- NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; Fase m. B: ACN al 98 %- H<sub>2</sub>O al 2 %- NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; Caudal: 1 ml/min

## Métodos de HPLC quiral:

25 Método A1: CHIRALCEL OJH (250x4,6) mm 5 micras  
Fase móv.: DEA al 0,2 % en n-hexano: etanol (80:20)

Método A2: CHIRALCEL OJH (250x4,6) mm 5 micras  
Fase móv.: DEA al 0,2 % en n-hexano: etanol (70:30)

30 Método B1: CHIRALCEL AD-H (250x4,6) mm 5 micras  
Fase móv.: DEA al 0,2 % en n-hexano: etanol (70:30)

Método B2: CHIRALCEL AD-H (250x4,6) mm 5 micras  
Fase móv.: n-hexano: etanol (50:50)

Método C1: CHIRALCEL - ASH (250x4,6) mm 5 micras  
Fase móv.: DEA al 0,2 % en n-hexano: etanol (70:30)

35 Método D1: CHIRALCEL IC (250x4,6) mm 5 micras  
Fase móv.: DEA al 0,2 % en hexano: etanol (70:30)

## Métodos de SFC quiral:

40 Método A1: Columna: CHIRALCEL OD H; Codisolvente: DEA al 0,5 % en metanol; % de codisolvente: 30; Caudal total: 3 g/min; Temperatura de la columna: 34,8; Contrapresión: 100 bar (10 MPa); Instrumento: THAR SFC

Método A2: Columna: CHIRALCEL OD H; Codisolvente: DEA al 0,5 % en metanol; % de codisolvente: 25; Caudal total: 3 g/min; Contrapresión: 100 bar (10 MPa); Instrumento: THAR SFC

45 Método B1: Columna: LUX-C4; Codisolvente: DEA al 0,5 % en metanol; % de codisolvente: 40; Caudal total: 3 g/min; Contrapresión: 103 bar (10,3 MPa); Instrumento: THAR SFC

## Métodos de HPLC analítica:

50 Método A: Columna analítica Waters Sunfire C18 (4,6 x 150 mm, 3,5  $\mu$ m); fase móvil: Tampón: TFA al 0,05 % en H<sub>2</sub>O pH = 2,5 ajustado con amoníaco A = tampón y acetonitrilo (95:5), B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0-15 min, B al 0 % → B al 50 %; 15 - 18 min, B al 50 % → B al 100 %; 18 - 23 min, B al 100 %; caudal = 1 ml/min;  $\lambda$  = 254 nm y 220 nm; tiempo de ejecución = 28 min.

55 Método B: Columna analítica Waters Xbridge fenilo (4,6 x 150 mm, 3,5  $\mu$ m), fase móvil: Tampón: TFA al 0,05 % en H<sub>2</sub>O pH = 2,5 ajustado con amoníaco A = tampón y acetonitrilo (95:5), B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0-15 min, B al 0 % → B al 50 %; 15 - 18 min, B al 50 % → B al 100 %; 18 - 23 min, B al 100 %; caudal = 1 ml/min;  $\lambda$  = 254 nm y 220 nm; tiempo de ejecución = 28 min.

60 Método C: Columna analítica Waters Sunfire C18 (4,6 x 150 mm, 3,5  $\mu$ m); fase móvil: Tampón: TFA al 0,05 % en H<sub>2</sub>O pH = 2,5 ajustado con amoníaco A = tampón y acetonitrilo (95:5), B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0-12 min, B al 10 % → B al 100 %; 12 - 15 min, B al 100 %; caudal = 1 ml/min;  $\lambda$  = 254 nm y 220 nm; tiempo de ejecución = 17 min.

Método D: Columna analítica Waters Xbridge fenilo (4,6 x 150 mm, 3,5  $\mu$ m), fase móvil: Tampón: TFA al 0,05

% en H<sub>2</sub>O pH = 2,5 ajustado con amoniaco A = tampón y acetonitrilo (95:5), B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0-12 min, B al 10 % → B al 100 %; 12 - 15 min, B → B al 100 %; caudal = 1 ml/min; □ λ = 254 nm y 220 nm; tiempo de ejecución = 17 min.

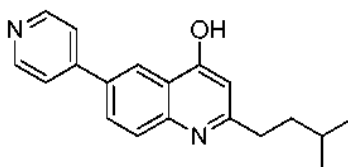
Método E: ECLIPSE XDB C18 (4,6 x 150 mm, 3,5 μm); fase móvil A = NH<sub>4</sub>OAc 20 mM en H<sub>2</sub>O, B = acetonitrilo; 0-12 min, B al 10 % → B al 100 %; 12 - 15 min, B al 100 %; caudal = 1 ml/min; □ λ = 254 nm y 220 nm; tiempo de ejecución = 18 min.

Método F: Columna analítica Waters Xbridge fenilo C18 (4,6 x 150 mm, 3,5 μm), fase móvil: A = NH<sub>4</sub>OAc 20 mM en H<sub>2</sub>O, B = acetonitrilo; 0-12 min, B al 10 % → B al 100 %; 12-15 min, B → B al 100 %; caudal = 1 ml/min; □ λ = 254 nm y 220 nm; tiempo de ejecución = 20 min.

10

### Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención)

2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol



15

#### Parte A. 6-metil-3-oxoheptanoato de metilo

A una suspensión de hidruro sódico (3,37 g, 84 mmol) en THF (220 ml) a 0 °C se le añadió 3-oxobutanoato de metilo (8,9 g, 77 mmol) en THF (50 ml) mediante una cánula. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Después se añadió *n*-BuLi (50,3 ml, 80 mmol) gota a gota mediante una jeringa durante 15 min a 0 °C. La agitación se continuó a 0 °C durante 15 min. Después se añadió gota a gota 1-yodo-2-metilpropano (14,81 g, 80 mmol) disuelto en THF (50 ml) mediante una cánula. El baño de refrigeración se eliminó y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución 3 M de HCl (ac.) (60 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y la capa acuosa se extrajo con éter (1 x 300 ml seguido de 2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua hasta que se neutralizaron (5 x 150 ml), después salmuera (150 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15 % → 30 % en hexanos) para proporcionar 6-metil-3-oxoheptanoato de metilo (4,65 g, 35 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,76 (s, 3 H), 3,48 (s, 2 H), 2,52 - 2,59 (m, 2 H), 1,47 - 1,62 (m, 3 H), 0,91 (d, J=6,5 Hz, 6 H).

30

#### Parte B. 3-((4-bromofenil)amino)-6-metilhept-2-enoato de (*E*)-metilo

A una solución de 4-bromoanilina (5,09 g, 29,6 mmol) y 6-metil-3-oxoheptanoato de metilo (5,10 g, 29,6 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió ácido acético (0,848 ml, 14,8 mmol) y tamices moleculares 4 Å (5,0 g). La mezcla se calentó a 85 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 % → 50 % en hexanos) para proporcionar 3-((4-bromofenil)amino)-6-metilhept-2-enoato de (*E*)-metilo (4,51 g, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,33 (s a, 1 H), 7,43 - 7,51 (m, 4 H), 7,23 - 7,28 (m, 2 H), 6,57 - 6,63 (m, 2 H), 5,32 (s, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 2,56 - 2,64 (m, 2 H), 1,49 - 1,64 (m, 3 H), 0,93 (d, J=6,5 Hz, 6 H)

40

#### Parte C. 6-bromo-2-isopentilquinolin-4(1*H*)-ona

Una mezcla de éter de fenilo (40 ml) y 3-(4-bromofenilamino)-6-metilhept-2-enoato de metilo (2,25 g, 6,90 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se calentó a 250 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió y se transfirió a un matraz más grande que contenía hexanos (200 ml), se precalentó a 40 °C en un baño de aceite separado. El sólido se recogió en un embudo Buchner y se lavó con hexanos para dar 6-bromo-2-isopentilquinolin-4(1*H*)-ona (1,62 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 5,99 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 2,57 - 2,64 (m, 2 H), 1,52 - 1,65 (m, 3 H), 0,94 (d, J=6,3 Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 294,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrNO 294,0].

50

#### Parte D. 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4(1*H*)-ona

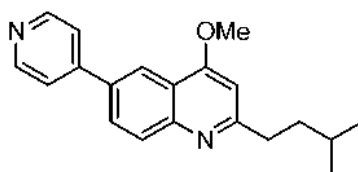
A una solución de 6-bromo-2-isopentilquinolin-4(1*H*)-ona (1,50 g, 5,10 mmol) en tolueno (32 ml) y etanol (8 ml) se le añadió ácido piridin-4-ilborónico (0,940 g, 7,65 mmol) y solución acuosa 1 M de carbonato sódico (6,12 ml, 6,12 mmol). La mezcla se desgasificó sometiendo a ultrasonidos durante varios minutos. Después se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,589 g, 0,510 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml). La capa acuosa se extrajo con MeOH al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). Después de la primera extracción, el sólido que estaba presente se recogió en un embudo Buchner. El filtrado se vertió en el embudo de decantación y se extrajo 2 veces

60

más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color pardo. El sólido que se recogió en el embudo Buchner y el sólido procedente de la concentración del filtrado se purificaron por separado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 4 %  $\rightarrow$  10 % en diclorometano) para proporcionar 820 mg y 270 mg, respectivamente, del producto deseado. Los productos se combinaron para formar 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol (1,15 g, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11,67 (s, 1 H), 8,66 (dd  $J = 4,5, 1,5$  Hz, 1 H), 8,43 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,09 (dd,  $J = 8,8, 2,3$  Hz, 1 H), 7,78 (dd,  $J = 4,6, 1,6$  Hz, 2 H), 7,68 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 3,18 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 2,61 - 2,66 (m, 2 H), 1,56 - 1,65 (m, 3 H), 0,96 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H); CLEM (IEN)  $m/e$  293,1 [(M+H) $^+$ , calc. para  $C_{19}H_{21}N_2O$  293,2].

### Ejemplo 2

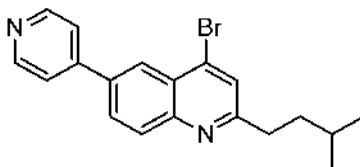
2-isopentil-4-metoxi-6-(piridin-4-il)quinolina



A una solución de 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol (40 mg, 0,137 mmol), preparada como se describe en el ejemplo 1, en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidruro sódico (10,9 mg, 0,274 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió yodometano (0,026 ml, 0,410 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (1 ml) y se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (5 ml). La capa acuosa se extrajo con MeOH al 5 % en  $CH_2Cl_2$  (5 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 %  $\rightarrow$  7 % en  $CH_2Cl_2$ ) para proporcionar 2-isopentil-4-metoxi-6-(piridin-4-il)quinolina (18,6 mg, 44 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,69 - 8,74 (m, 2 H), 8,46 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,14 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,97 (dd,  $J = 8,8, 2,3$  Hz, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 4,12 (s, 3 H), 2,94 - 3,00 (m, 2 H), 1,70 - 1,78 (m, 3 H), 1,02 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H); CLEM (IEN)  $m/e$  307,2 [(M+H) $^+$ , calc. para  $C_{20}H_{23}N_2O$  307,2].

### Ejemplo 3

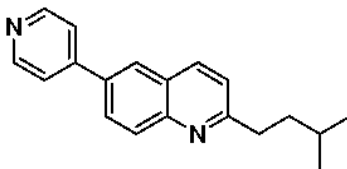
4-bromo-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina



A una suspensión de 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol (250 mg, 0,855 mmol), preparada como se describe en el ejemplo 1, en DMF (2,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió tribromuro de fósforo (0,097 ml, 1,026 mmol) mediante una jeringa. La reacción fue exotérmica. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió agua enfriada con hielo (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El pH de la mezcla se ajustó a pH = 8 mediante la adición de NaOH 1 N (ac.). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano (4x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 %  $\rightarrow$  7 % en  $CH_2Cl_2$ ) para proporcionar 4-bromo-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina (181 mg, 60 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja que solidificó después de un periodo de reposo: RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,77 (s, 2 H), 8,43 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 8,19 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 8,02 (dd,  $J = 8,7, 2,1$  Hz, 1 H), 7,72 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 2,97 - 3,03 (m, 2 H), 1,68 - 1,78 (m, 3 H), 1,02 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H); CLEM (IEN)  $m/e$  355,0 [(M+H) $^+$ , calc. para  $C_{19}H_{20}BrN_2$  355,1].

**Ejemplo 4**

## 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina



5

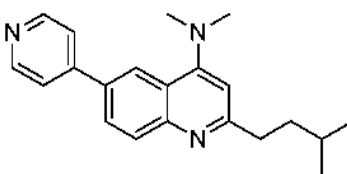
4-bromo-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina (25 mg, 0,070 mmol), preparada como se describe en el ejemplo 3, se disolvió en etanol (1 ml) y se trató con paladio sobre carbono (10 %, tipo Degussa) (30,0 mg, 0,014 mmol). La mezcla se colocó en atmósfera de hidrógeno a 1 atm. (0,1 MPa) durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (Celite®) con enjuague con metanol y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % → 4 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina (5 mg, 24 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 8,17 - 8,23 (m, 2 H), 8,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,99 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,66 (dd *J* = 4,5, 1,8 Hz, 2 H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 3,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 1,70 - 1,78 (m, 3 H), 1,02 (d, *J* = 6,3 Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 277,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub> 277,2].

10

15

**Ejemplo 5**2-isopentil-*N,N*-dimetil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-amina

20



25

30

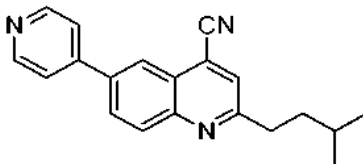
35

A una solución de 4-bromo-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina (45 mg, 0,127 mmol), preparada como se describe en el ejemplo 3, en *N*-metil-2-pirrolidiona (1 ml) se le añadió dimetilamina (2 M en THF) (0,317 ml, 0,633 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía éter (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 4 % → 8 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 2-isopentil-*N,N*-dimetil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-amina (5 mg, 12 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. El producto se volvió a purificar mediante HPLC de fase inversa (MeCN al 5 %:agua al 95 % → MeCN al 95 %:agua al 5 % con TFA al 0,1 %). El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y la mezcla acuosa se congeló y se colocó en el liofilizador para proporcionar 2-isopentil-*N,N*-dimetil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-amina (5 mg, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,89 (d, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 8,82 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,41 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,33 (d, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 3,63 (s, 6 H), 2,99 (dd *J* = 9,0, 7,0 Hz, 2 H), 1,72 - 1,80 (m, 3 H), 1,06 (d, *J* = 6,5 Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 320,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub> 320,2].

**Ejemplo 6**

## 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo

40



45

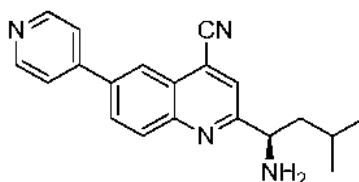
4-bromo-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina (180 mg, 0,507 mmol), preparada como se describe en el ejemplo 3, se disolvió en DMF (5 ml) y agua (0,25 ml). La mezcla se desgasificó sometiéndola a ultrasonidos durante varios minutos. Se añadieron cianuro de cinc (33,8 ml, 0,532 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (23,20 mg, 0,025 mmol) y dppf (28,1 mg, 0,051 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1,25 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación que contenía éter (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (5x15 ml) para eliminar cualquier DMF residual. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel

de sílice (metanol al 1 % → 5 % en diclorometano) para proporcionar 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (138 mg, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rojo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (d, *J*=5,5 Hz, 2 H), 8,40 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,12 (dd, *J*=8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,72 - 7,76 (m, 3 H), 3,05 - 3,11 (m, 2 H), 1,68 - 1,80 (m, 3 H), 1,03 (d, *J*=6,3 Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 302,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub> 302,2].

5

### Ejemplo 7

(-)-(R)-2-(1-amino-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo



10

Parte A. 2-(1-bromo-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo A una solución de 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (500 mg, 1,66 mmol) y AIBN (136 mg, 0,830 mmol) en tetracloruro de carbono (6 ml) se le añadió NBS (325 mg, 1,83 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 3,5 h. Se añadieron más NBS (110 mg) y AIBN (60 mg) y la agitación se continuó durante otras 2,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % → 7 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 2-(1-bromo-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (510 mg, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (d, *J*= 5,8 Hz, 2 H), 8,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,31 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,15 (dd, *J*=8,8, 2,0 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,73 (dd, *J*=4,5, 1,5 Hz, 2 H), 5,28 - 5,34 (m, *J*=8,8, 6,8 Hz, 1 H), 2,32 - 2,40 (m, 1 H), 2,15 (dt, *J*=14,3, 7,2 Hz, 1 H), 1,79 - 1,88 (m, 1 H), 1,05 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,01 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H); CLEM (IEN) *m/e* 380,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>3</sub> 380,1]; CLEM (IEN) *m/e* 380,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>3</sub> 380,1].

15

20

25

Parte B. 2-(1-azido-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo

Una solución de 2-(1-bromo-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (700 mg, 1,841 mmol) en acetona (1 ml) en un recipiente cónico se trató con azida sódica (1,20 g, 18,41 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>3</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % → 3 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 2-(1-azido-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (480 mg, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 2 H), 8,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,33 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 8,16 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,70 (dd, *J* = 4,5, 1,8 Hz, 2 H), 4,82 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Hz, 1 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 1,75 - 1,85 (m, 2 H), 1,06 (d, *J* = 2,5 Hz, 3 H), 1,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 3 H); CLEM (IEN) *m/e* 343,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub> 343,2].

30

35

40

Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral (columna ChiralCel AD-H, 30 x 250 mm, 5 μm, metanol al 15 % con dietilamina al 0,1 %/CO<sub>2</sub> al 85 %, 150 bar, 35 °C, 70 ml/min, λ = 260 nm):

Pico 1:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (dd, *J*= 4,5, 1,5 Hz, 2 H), 8,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,33 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 8,16 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,70 (dd, *J* = 4,5, 1,8 Hz, 2 H), 4,82 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Hz, 1 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 1,75 - 1,85 (m, 2 H), 1,06 (d, *J* = 2,5 Hz, 3 H), 1,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 3 H);

45

Pico 2:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (dd, *J*= 4,5, 1,5 Hz, 2 H), 8,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,33 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 8,16 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,70 (dd, *J* = 4,5, 1,8 Hz, 2 H), 4,82 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Hz, 1 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 1,75 - 1,85 (m, 2 H), 1,06 (d, *J* = 2,5 Hz, 3 H), 1,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 3 H);

50

Parte C. 2-(1-amino-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo

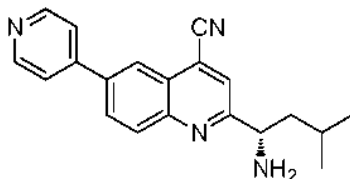
55

Una solución de 2-(1-azido-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (pico 1 de la parte B) (90 mg, 0,263 mmol) en THF (4 ml) se trató con trifenilfosfina (138 mg, 0,526 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (0,2 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5 %:agua al 95 % → MeCN al 95 %:agua al 5 % con TFA al

0,1 %). El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y la mezcla acuosa se congeló y se colocó en el liofilizador para proporcionar (-)-(R)-2-(1-amino-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (75 mg, 52 % de rendimiento) en forma de una sal de TFA:  $[\alpha]^{22}_D$  -3,81 (c 0,105, MeOH); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,84 - 8,87 (m, 2 H), 8,59 (s a, 3 H), 8,46 - 8,50 (m, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 8,37 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 8,08 - 8,12 (m, 2 H), 4,72 - 4,79 (m, 1 H), 1,78 - 1,95 (m, 2 H), 1,62 (dt,  $J=13,2, 6,6$  Hz, 1 H), 0,95 (dd,  $J=6,4, 4,4$  Hz, 6 H); CLEM (IEN)  $m/e$  317,2 [(M+H) $^+$ ], calc. para  $C_{20}H_{21}N_4$  317,2]. La estereoquímica absoluta se determinó mediante cristalografía de rayos X.

### Ejemplo 8

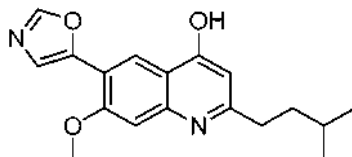
10 (+)-(S)-2-(1-amino-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo



15 Una solución de 2-(1-azido-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (pico 2 del ejemplo 7 parte B) (80 mg, 0,234 mmol) en THF (4 ml) se trató con trifenilfosfina (123 mg, 0,467 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (0,2 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5 %:agua al 95 %  $\rightarrow$  MeCN al 95 %:agua al 5 % con TFA al 0,1 %). El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y la mezcla acuosa se congeló y se colocó en el liofilizador para proporcionar (+)-(S)-2-(1-amino-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (61 mg, 48 % de rendimiento) en forma de una sal de TFA:  $[\alpha]^{22}_D$  3,64 (c 0,055, MeOH); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,84 - 8,87 (m, 2 H), 8,59 (s a, 3 H), 8,46 - 8,50 (m, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 8,37 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 8,08 - 8,12 (m, 2 H), 4,72 - 4,79 (m, 1 H), 1,78 - 1,95 (m, 2 H), 1,62 (dt,  $J=13,2, 6,6$  Hz, 1 H), 0,95 (dd,  $J=6,4, 4,4$  Hz, 6 H); CLEM (IEN)  $m/e$  317,2 [(M+H) $^+$ ], calc. para  $C_{20}H_{21}N_4$  317,2]. La estereoquímica absoluta se determinó mediante cristalografía de rayos X.

25 **Ejemplo 9 (no de acuerdo con la invención)**

2-isopentil-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-ol



30 Parte A. 5-(2-metoxi-4-nitrofenil)oxazol

A una solución de 2-metoxi-4-nitrobenzaldehído (700 mg, 3,86 mmol) y TosMIC (754 mg, 3,86 mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió carbonato potásico (561 mg, 4,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 %  $\rightarrow$  40 % en hexanos) para proporcionar 5-(2-metoxi-4-nitrofenil)oxazol (732 mg, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,93 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,08 (s, 3H); CL/EM (IEN)  $m/e$  221,3 [(M+H) $^+$ ], calc. para  $C_{10}H_9N_2O_4$  221,1].

Parte B. 3-metoxi-4-(oxazol-5-il)anilina

45 5-(2-metoxi-4-nitrofenil)oxazol (700 mg, 3,18 mmol) se disolvió en EtOH (30 ml) y  $CHCl_3$  (15 ml) en un frasco Parr. Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (677 mg, 0,318 mmol, tipo Degussa) y la mezcla se puso en el agitador Parr en  $H_2$  a 40 psi (0,28 MPa) durante 1,5 h. El catalizador se eliminó por filtración a través de una capa de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró. El producto se cristalizó en acetato de etilo/etanol para proporcionar 3-metoxi-4-(oxazol-5-il)anilina (496 mg, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color gris: RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,55 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,63 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 3,89 (s, 3H); CL/EM (IEN)  $m/e$  191,3 [(M+H) $^+$ ], calc. para  $C_{10}H_{11}N_2O_2$  191,1].

Parte C. 3-(3-metoxi-4-(oxazol-5-il)fenilamino)-6-metilhept-2-enoato de (E)-metilo

55 A una solución de 3-metoxi-4-(oxazol-5-il)anilina (2,65 g, 13,94 mmol) y 6-metil-3-oxoheptanoato de metilo (2,40 g, 13,94 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadió ácido acético (0,798 ml, 13,94 mmol) y tamices moleculares 4 Å (3,5 g).

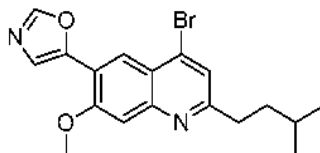
La mezcla se calentó a 85 °C durante 24 h. (Después de calentar durante 2 h, se añadió etanol (3,0 ml) debido a la pobre solubilidad del material de partida en tolueno.) La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % → 80 % en hexanos) para proporcionar 3-(3-metoxi-4-(oxazol-5-il)fenilamino)-6-metilhept-2-enoato de (*E*)-metilo (1,57 g, 33 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,45 (s a, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,71 - 7,75 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 6,81 (dd, *J*= 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J*= 2,0 Hz, 1 H), 4,80 (s a, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 2,37 - 2,45 (m, 2 H), 1,54 (dt, *J*=13,3, 6,7 Hz, 1 H), 1,35 - 1,43 (m, 2 H), 0,84 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H).

#### 10 Parte D. 2-isopentil-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-ol

Una mezcla de éter de fenilo (25 ml) y 3-(3-metoxi-4-(oxazol-5-il)fenilamino)-6-metilhept-2-enoato de metil (*E*)-metilo (1,34 g, 3,89 mmol) en un matraz de fondo redondo de 25 ml se calentó a 250 °C durante 45 min. La reacción se controló por CLEM. La mezcla se enfrió a 40 °C en un baño de aceite separado y se transfirió a un matraz que contenía hexanos (110 ml) a 40 °C. El sólido se recogió en un embudo Buchner y se lavó con hexanos para dar 2-isopentil-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-ol (1,01 g, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,49 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 5,90 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 2,55 - 2,63 (m, 2 H), 1,53 - 1,64 (m, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,3 Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 313,1 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 313,2].

#### 20 Ejemplo 10

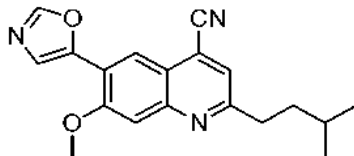
##### 5-(4-bromo-2-isopentil-7-metoxiquinolin-6-il)oxazol



A una suspensión de 2-isopentil-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-ol (2,14 g, 2,60 mmol), preparada como se describe en el ejemplo 9, en dicloroetano (25 ml) a temperatura ambiente se le añadió oxibromuro de fósforo (7,46 g, 26,0 mmol) seguido de DMF (0,202 ml, 2,60 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 23 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). La capa acuosa se extrajo con metanol al 5 % en diclorometano (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % → 7 % en diclorometano) para proporcionar 5-(4-bromo-2-isopentil-7-metoxiquinolin-6-il)oxazol (414 mg, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,50 (s a, 1 H), 4,14 (s, 3 H), 2,95 (s a, 2 H), 1,63 - 1,77 (m, 3 H), 1,01 (d, *J*=6,3 Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 375,0 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 375,1].

#### 35 Ejemplo 11

##### 40 2-isopentil-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo

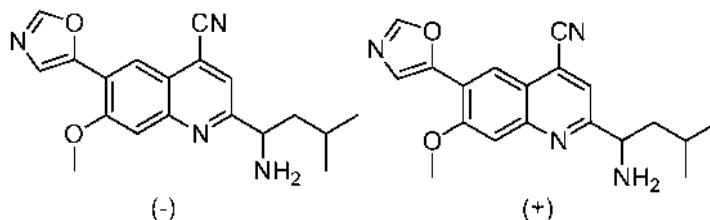


5-(4-bromo-2-isopentil-7-metoxiquinolin-6-il)oxazol (425 mg, 1,133 mmol), preparado como se describe en el ejemplo 10, se disolvió en DMF (10 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se desgasificó sometiéndola a ultrasonidos durante varios minutos. Se añadieron cianuro de cinc (140 mg, 1,189 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (51,9 mg, 0,057 mmol) y dppf (62,8 mg, 0,113 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 45 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación que contenía éter (250 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (5 x 25 ml) para retirar cualquier DMF residual. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1 % → 4 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 2-isopentil-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo (340 mg, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,59 (s a, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 4,16 (s, 3 H), 3,00 - 3,06 (m, 2 H), 1,68 - 1,77 (m, 3 H), 1,02 (d, *J*=6,3 Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 322,1 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 322,2].

**Ejemplo 12 y ejemplo 13**

(-)-2-(1-amino-3-metilbutil)-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo (Ejemplo 12)

5 (+)-2-(1-amino-3-metilbutil)-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo (Ejemplo 13)



10 Parte A. 2-(1-bromo-3-metilbutil)-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo

10

A una solución de 2-isopentil-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo (268 mg, 0,834 mmol), preparada como se describe en el ejemplo 11, en tetracloruro de carbono (8 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (163 mg, 0,917 mmol) y AIBN (27,4 mg, 0,167 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % → 3 % en diclorometano) para dar 2-(1-bromo-3-metilbutil)-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo (318 mg, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 5,26 (dd, *J*=9,0, 6,8 Hz, 1 H), 4,18 (s, 3 H), 2,30 - 2,39 (m, 1 H), 2,06 - 2,17 (m, 1 H), 1,79 - 1,88 (m, 1 H), 1,04 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,01 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H); CLEM (IEN) *m/e* 400,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 400,1].

15

20

Parte B. 2-(1-azido-3-metilbutil)-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo

25

Una solución de 2-(1-bromo-3-metilbutil)-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo (282 mg, 0,705 mmol) en acetona (7 ml) se trató con azida sódica (458 mg, 7,05 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % → 3 % en diclorometano) para proporcionar 2-(1-azido-3-metilbutil)-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo (189 mg, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 4,75 (dd *J* = 9,2, 5,4 Hz, 1 H), 4,19 (s, 3 H), 1,89 - 1,99 (m, 1 H), 1,75 - 1,87 (m, 2 H), 1,05 (d, *J* = 2,8 Hz, 3 H), 1,03 (d, *J* = 2,8 Hz, 3 H); CLEM (IEN) *m/e* 363,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 363,2].

30

35

Parte C. 2-(1-amino-3-metilbutil)-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo

40

Una solución de 2-(1-azido-3-metilbutil)-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo (114 mg, 0,315 mmol) en THF (5,0 ml) se trató con trifetilfosfina (165 mg, 0,629 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (0,25 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5 %:agua al 95 % → MeCN al 95 %:agua al 5 % con TFA al 0,1 %). El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y la mezcla acuosa se congeló y se colocó en el liofilizador para proporcionar 2-(1-amino-3-metilbutil)-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo (96 mg, 68 % de rendimiento) en forma de una sal de TFA: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,67 (s, 1 H), 8,51 (s a, 3 H), 8,39 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 4,64-4,70 (m, 1 H), 4,19 (s, 3 H), 1,85 - 1,93 (m, 1 H), 1,77 - 1,84 (m, 1 H), 1,54 - 1,63 (m, 1 H), 0,96 (d, *J*=6,1 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6A Hz, 3 H); CLEM (IEN) *m/e* 337,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 337,2].

45

Los enantiómeros se separaron por cromatografía quiral (columna ChiralCel OJ-H, 30 x 250 mm, 5 μm, metanol al 10 % con dietilamina al 0,1 %/CO<sub>2</sub> al 90 %, 120 bar, 35 °C, 70 ml/min, λ = 270 nm):

50



**Ejemplo 12 (Pico 1):**

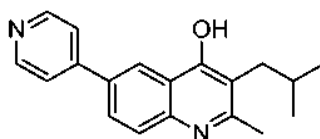
5  $[\alpha]^{22}_D - 0,54$  (c 1,63, MeOH); RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,52 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,27 (t,  $J=7,2$  Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,70 - 1,64 (m, 2H), 1,02 (d,  $J = 4,3$  Hz, 3H), 1,00 (d,  $J = 4,0$  Hz, 3H); CLEM (IEN)  $m/e$  337,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{19}H_{21}N_4O_2$  337,2].

**Ejemplo 13 (Pico 2):**

10  $[\alpha]^{22}_D 1,19$  (c 1,63, MeOH); RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,52 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,27 (t,  $J=7,2$  Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,69 - 1,64 (m, 2H), 1,02 (d,  $J = 4,0$  Hz, 3H), 1,00 (d,  $J = 4,0$  Hz, 3H); CLEM (IEN)  $m/e$  337,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{19}H_{21}N_4O_2$  337,2].

**Ejemplo 14 (no de acuerdo con la invención)**

15 3-isobutil-2-metil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol

**Parte A. 6-bromo-3-isobutil-2-metilquinolin-4(1H)-ona**

20 Una mezcla de ácido 2-amino-5-bromobenzoico (4,00 g, 18,52 mmol) y 5-metilhexan-2-ona (3,17 g, 27,8 mmol) en oxiclورو de fósforo (15,0 ml, 161 mmol) se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se transfirió a un vaso de precipitado y se trató con hielo y  $NaHCO_3$  sólido hasta pH = 7-8. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2 % → 4 % → 6 % en  $CH_2Cl_2$ ) para proporcionar 6-bromo-2-isopentilquinolin-4(1H)-ona (1,015 g) en forma de un sólido de color amarillo. En la parte superior de la capa acuosa de las extracciones, había una mezcla floculenta. Después de eliminar la mayoría de la capa acuosa, la mezcla floculenta se vertió en un matraz separado y se recogió un sólido de color amarillo, se lavó con agua seguido de un mínimo de acetato de etilo y se secó al vacío para dar un sólido de color amarillo (45 mg). La RMN  $^1H$  y la CLEM indicaron que los productos aislados por cromatografía en columna y por filtración eran idénticos. La cantidad total obtenida de 6-bromo-2-isopentilquinolin-4(1H)-ona fue (1,06 g, 19 % de rendimiento): RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11,53 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,72 (dd,  $J = 8,9; 2,4$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,40 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 1,87 (dt,  $J = 13,6, 6,9$  Hz, 1H), 0,87 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H); CLEM (IEN)  $m/e$  294,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{14}H_{17}BrNO$  294,0].

35

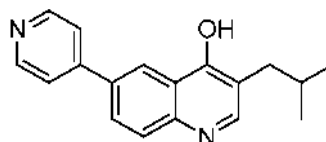
**Parte B. 3-isobutil-2-metil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol**

40 A una solución de 6-bromo-3-isobutil-2-metilquinolin-4(1H)-ona (200 mg, 0,680 mmol) en tolueno (4 ml) y etanol (1 ml) se le añadió ácido piridin-4-ilborónico (84 mg, 0,680 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (0,816 ml, 0,816 mmol). La solución se desgasificó con  $N_2$  durante varios minutos. Después se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (79 mg, 0,068 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $CH_2Cl_2$  junto con algo de metanol (para disolver los sólidos) y se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (15 ml). La capa acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 3 % → 8 % en  $CH_2Cl_2$ ) para proporcionar 3-isobutil-2-metil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol (55 mg, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro: RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,66 (d,  $J=6,0$  Hz, 2 H), 8,44 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,05 (dd,  $J = 8,7, 2,1$  Hz, 1 H), 7,75 - 7,83 (m, 2 H), 7,62 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 3,33 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,85 - 1,96 (m, 1 H), 0,89 (d,  $J=6,5$  Hz, 7 H); CLEM (IEN)  $m/e$  293,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{19}H_{21}N_2O$  293,2].

50

**Ejemplo 15 (no de acuerdo con la invención)**

55 3-isobutil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol



## Parte A. 2-formil-4-metilpentanoato de metilo

A una solución de diisopropilamina (2,85 ml, 19,97 mmol) en THF (65 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se le añadió *n*-butillitio (12,48 ml, 19,97 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se calentó hasta  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 15 min. Después la mezcla de reacción se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió 4-metilpentanoato de metilo (2,00 g, 15,36 mmol) disuelto en THF (15 ml) mediante una cánula. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después se añadió formiato de etilo (1,479 g, 19,97 mmol) disuelto en THF (5 ml) mediante una cánula. La mezcla de reacción se agitó durante otras 4 h mientras se dejaba calentar la mezcla a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (50 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía agua (50 ml). La capa acuosa se lavó con hexanos (2 x 125 ml) para retirar las impurezas. La capa acuosa se acidificó con HCl al 10 % (15 ml). La capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 %  $\rightarrow$  20 % en hexanos) para proporcionar 2-formil-4-metilpentanoato de metilo (1,24 g, 51 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CLEM (IEN) *m/e* 159,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3$  159,1].

Parte B. 2-(((4-bromofenil)amino)metileno)-4-metilpentanoato de (*E*)-metilo

Una mezcla de 4-bromoanilina (544 mg, 3,16 mmol) y 2-formil-4-metilpentanoato de metilo (500 mg, 3,16 mmol) en etanol (9 ml) se calentó a  $75\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 14 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %  $\rightarrow$  20 % en hexanos) para proporcionar 2-(((4-bromofenilamino)metileno)-4-metilpentanoato de (*E*)-metilo (763 mg, 77 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (d,  $J=13,6$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 6,85 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 6,16 (d,  $J=13,3$  Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,18 (d,  $J=7,3$  Hz, 2H), 1,86 (dt,  $J=13,4, 6,8$  Hz, 1H), 0,96 (d,  $J=6,5$  Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 312,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2$  312,1].

Parte C. 6-bromo-3-isobutilquinolin-4(1*H*)-ona

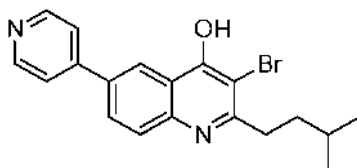
Una mezcla de éter de difenilo (4 ml) y 2-(((4-bromofenilamino)metileno)-4-metilpentanoato de (*E*)-metilo (250 mg, 0,801 mmol) se calentó a  $240\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. La mezcla se enfrió a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un baño de aceite separado y se añadieron hexanos (20 ml). El sólido se recogió en un embudo Buchner y se lavó con hexanos templados para dar 6-bromo-3-isobutilquinolin-4(1*H*)-ona (120 mg, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,81 (s a, 1H), 8,19 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (dd,  $J=8,9, 2,4$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 2,31 (d,  $J=7,0$  Hz, 2H), 1,92 (dt,  $J=13,6, 6,8$  Hz, 1H), 0,86 (d,  $J=6,5$  Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 280,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrNO}$  280,0].

## Parte D. 3-isobutil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol

A una solución de 6-bromo-3-isobutilquinolin-4(1*H*)-ona (115 mg, 0,410 mmol) en tolueno (2 ml) y etanol (0,5 ml) se le añadió ácido piridin-4-ilborónico (50,5 mg, 0,410 mmol) y solución acuosa 1 M de carbonato sódico (0,493 ml, 0,493 mmol). La solución se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante varios minutos. Después se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (47,4 mg, 0,041 mmol) y la mezcla se calentó a  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH al 5 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (15 ml). La capa acuosa se extrajo con MeOH al 5 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Los sólidos que se formaron en la capa acuosa de la extracción anterior se recogieron en un embudo Buchner y se suspendieron en una mezcla de metanol templado y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La suspensión se filtró y el filtrado se combinó con el producto en bruto de la capa orgánica. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 4 %  $\rightarrow$  8 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar 3-isobutil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol (38 mg, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,66 (dd,  $J=4,5, 1,5$  Hz, 2 H), 8,49 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 8,07 (dd  $J=8,8, 2,3$  Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,76 - 7,80 (m, 2 H), 7,66 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 5,77 s, 1 H), 2,34 (d,  $J=7,0$  Hz, 2 H), 1,96 (dt,  $J=13,6, 6,8$  Hz, 1 H), 0,88 (d,  $J=6,5$  Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 279,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$  279,1].

## Ejemplo 16 (no de acuerdo con la invención)

3-bromo-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol

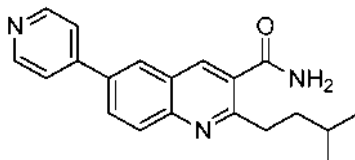


A una solución de 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4(1*H*)-ona (175 mg, 0,599 mmol), preparada como se describe en el ejemplo 1, en ácido acético (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió bromo (0,034 ml, 0,658 mmol). La mezcla

de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (12 ml) y el sólido se recogió en un embudo Buchner seguido de lavado con agua y después éter. El sólido se puso al vacío para dar 3-bromo-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol (222 mg, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,40 (s, 1 H), 8,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 8,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,41 (d, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 8,32 (dd *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 2,89 - 2,95 (m, 2 H), 1,67 - 1,75 (m, 1 H), 1,58 - 1,65 (m, 2 H), 1,00 (d, *J* = 6,5 Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 371,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>2</sub>O 371,1].

### Ejemplo 17

10 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-3-carboxamida



Parte A. 6-bromo-2-isopentilquinolin-3-carboxilato de metilo

15 A una solución de DMF (0,339 ml, 4,38 mmol) en DCE (10 ml) a 0 °C se le añadió oxicloruro de fósforo (0,429 ml, 4,60 mmol) gota a gota mediante una jeringa. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución de 3-(4-bromofenilamino)-6-metilhept-2-enoato de (*E*)-metilo (1,43 g, 4,38 mmol), preparada como se describe en el ejemplo 1 partes A-B, en DCE (8 ml) se añadió mediante una  
20 cánula y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 % → 20 % en hexanos) para proporcionar 6-bromo-2-isopentilquinolin-3-carboxilato de metilo (701 mg, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (s, 1 H), 8,02 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,83 - 7,87 (m, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,28 - 3,35 (m, 2 H), 1,75 (ddd, *J* = 13,2, 6,5, 6,4 Hz, 1 H), 1,62 - 1,69 (m, 2 H), 1,01 (d, *J* = 6,3 Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 336,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>2</sub> 336,1].

30 Parte B. Ácido 6-bromo-2-isopentilquinolin-3-carboxílico

A una suspensión de 6-bromo-2-isopentilquinolin-3-carboxilato de metilo (740 mg, 2,201 mmol) en etanol (8 ml) se le añadió hidróxido sodico (10 % acuoso) (2,7 ml, 2,201 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se eliminó a presión reducida. La solución resultante se enfrió  
35 a 0 °C, se acidificó a pH = 2 con HCl 2 M (4 ml) dando como resultado la formación de un sólido. La solución se diluyó con más agua durante la adición. El sólido se recogió en un embudo Buchner y se secó al vacío para dar ácido 6-bromo-2-isopentilquinolin-3-carboxílico (672 mg, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,53 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 2 H), 3,19 - 3,28 (m, 2 H), 1,56 - 1,67 (m, 3 H), 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 322,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>2</sub> 322,0].

Parte C. 6-bromo-2-isopentilquinolin-3-carboxamida

45 A una suspensión de ácido 6-bromo-2-isopentilquinolin-3-carboxílico (605 mg, 1,878 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,362 ml, 4,13 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (0,029 ml, 0,376 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). La mezcla se trató con solución al 30 % de hidróxido de amonio (3,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido se recogió en un embudo Buchner y se lavó con agua. El producto se disolvió en MeOH al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con  
50 solución acuosa saturada al 50 % de NaHCO<sub>3</sub>/agua al 50 % (50 ml). La capa acuosa se extrajo con MeOH al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto se secó al vacío para dar 6-bromo-2-isopentilquinolin-3-carboxamida (505 mg, 1,572 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28 - 8,32 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 7,90 - 7,94 (m, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,86 - 7,90 (m, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 3,02 - 3,09 (m, 2 H), 1,55 - 1,67 (m, 3 H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 321,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>2</sub>O 321,1].

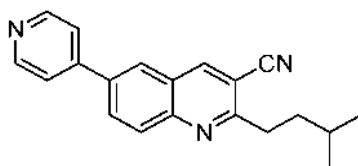
Parte D. 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-3-carboxamida

60 A una solución de 6-bromo-2-isopentilquinolin-3-carboxamida (65 mg, 0,202 mmol) en dioxano (1,5 ml) y agua (0,25

ml) se le añadió ácido piridin-4-ilborónico (37,3 mg, 0,304 mmol) y carbonato de cesio (132 mg, 0,405 mmol). La solución se desgasificó sometiéndola a ultrasonidos en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 5 min. Después se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23,38 mg, 0,020 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 4 % → 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-3-carboxamida (42,4 mg, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (dd, *J*=4,6, 1,6 Hz, 2 H), 8,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,22 (dd, *J*= 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,88 (dd, *J*= 4,5, 1,8 Hz, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 3,07-3,14 (m, 2 H), 1,58-1,71 (m, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,3 Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 320,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O 320,2].

### Ejemplo 18

15 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-3-carbonitrilo



Parte A. 6-bromo-2-isopentilquinolin-3-carbonitrilo

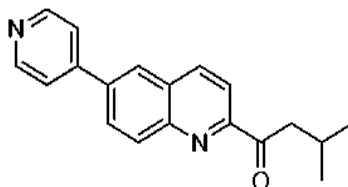
20 A una suspensión de 6-bromo-2-isopentilquinolin-3-carboxamida (403 mg, 1,255 mmol), preparada como se describe en el ejemplo 17 partes A-C, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,525 ml, 3,76 mmol), seguido de anhídrido trifluoroacético (0,222 ml, 1,568 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 6-bromo-2-isopentilquinolin-3-carbonitrilo (336 mg, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (s, 1 H), 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,96 - 7,99 (m, *J*= 9,0 Hz, 1 H), 7,90 - 7,94 (m, *J*= 9,0, 2,0 Hz, 1 H), 3,16 - 3,23 (m, 2 H), 1,70 - 1,81 (m, 3 H), 1,04 (d, *J*=6,3 Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 303,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub> 303,0].

Parte B. 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-3-carbonitrilo

35 A una solución de 6-bromo-2-isopentilquinolin-3-carbonitrilo (324 mg, 1,069 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (1 ml) se le añadió ácido piridin-4-ilborónico (197 mg, 1,603 mmol) y carbonato de cesio (696 mg, 2,137 mmol). La solución se desgasificó sometiéndola a ultrasonidos en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 5 min. Después se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (123 mg, 0,107 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % → 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-3-carbonitrilo (246 mg, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro: RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 - 8,81 (m, 2 H), 8,58 (s, 1 H), 8,20 - 8,25 (m, *J*= 8,5 Hz, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 2 H), 7,65 (dd, *J* = 4,5, 1,8 Hz, 2 H), 3,20 - 3,28 (m, 2 H), 1,75 - 1,85 (m, 3 H), 1,05 (d, *J*=6,3 Hz, 6 H); CLEM (IEN) *m/e* 302,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub> 302,2].

### Ejemplo 19

3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butan-1-ona



50

Parte A. 6-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilquinolin-2-carboxamida

Una solución de ácido 6-bromoquinolin-2-carboxílico (308 mg, 1,222 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (143 mg, 1,466 mmol), hexafluorofosfato(V) de 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (602 mg, 1,588 mmol) y DIEA (512  $\mu$ l, 2,93 mmol) en DMF (Volumen: 2,44 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas y lavadas con salmuera (1x10 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15 %-20 % en hexanos) para proporcionar 6-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilquinolin-2-carboxamida (347 mg, 1,15 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  8,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 9,0; 2,3 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 3,79 (s a, 3H), 3,47 (s a, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 295,0, 297,0 patrón de Br [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 295,0].

#### Parte B. 1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutan-1-ona

A una solución de 6-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilquinolin-2-carboxamida (163 mg, 0,552 mmol) en THF (Volumen: 3,81 ml) enfriada a 0 °C se le añadió cloruro de isobutilmagnesio (2 M en THF) (318  $\mu$ l, 0,635 mmol) gota a gota. La solución se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas y lavadas con salmuera (1x10 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15 %-25 % en hexanos) para proporcionar 1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutan-1-ona (20 mg, 0,065 mmol, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro: CLEM (IEN) *m/e* 292,1, 294,1 patrón de Br [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrNO 292,0].

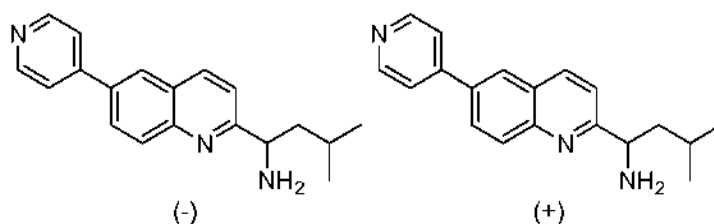
#### Parte C. 3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butan-1-ona

Se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (126 mg, 0,616 mmol), carbonato potásico (213 mg, 1,540 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29,7 mg, 0,026 mmol) a un recipiente. El recipiente se cerró herméticamente y se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se añadió una solución de 1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutan-1-ona (150 mg, 0,513 mmol) en dioxano (2580  $\mu$ l) y agua (430  $\mu$ l) y se desgasificó y purgó el recipiente con N<sub>2</sub> durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %-60 % en hexanos) para proporcionar 3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butan-1-ona (100 mg, 0,327 mmol, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 8,63 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 8,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,26 - 2,46 (sept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 291,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O 291,2].

#### Ejemplo 20 y ejemplo 21

(-)-3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butan-1-amina (Ejemplo 20)

(+)-3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butan-1-amina (Ejemplo 21)



#### 45 Parte A. 1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutan-1-ol

Una solución de 1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutan-1-ona (120 mg, 0,411 mmol) y borohidruro sódico (10,88 mg, 0,288 mmol) en metanol (1,11 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 20 %-100 %/H<sub>2</sub>O/TFA al 0,1 %). Las fracciones concentradas se basificaron inactivándolas con bicarbonato sódico acuoso saturado y extrayéndolas con acetato de etilo (3x5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (2x5 ml) y salmuera (1x5 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutan-1-ol (65 mg, 0,217 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (IEN) *m/e* 294,1, 296,1 patrón de Br [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrNO 294,1].

#### Parte B. 2-(1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutil)isoindolin-1,3-diona

A una solución de 1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutan-1-ol (130 mg, 0,442 mmol) en tetrahidrofurano seco (3,84 ml)

a 0 °C se le añadió ftalimida (195 mg, 1,326 mmol), trifenilfosfina (174 mg, 0,663 mmol) y DIAD (129 µl, 0,663 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x5 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %-100 % en hexanos) para obtener 2-(1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutil)isoindolin-1,3-diona (185 mg, 0,415 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro. CLEM (IEN) *m/e* 423,0, 425,0 patrón de Br [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>2</sub>OBrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 423,1].

#### Parte C. 2-(3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butil)isoindolin-1,3-diona

A un recipiente de microondas se le añadió 2-(1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutil)isoindolin-1,3-diona (176 mg, 0,415 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (102 mg, 0,498 mmol), carbonato potásico (172 mg, 1,245 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,98 mg, 0,021 mmol). El vial se cerró herméticamente y se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se añadieron dioxano (2,58 ml) y agua (0,43 ml) y la mezcla se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Después, la mezcla se calentó a 100 °C en un microondas durante 16 h. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %-60 % en hexanos) para proporcionar 2-(3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butil)isoindolin-1,3-diona (111 mg, 0,250 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (IEN) *m/e* 422,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 422,2].

Parte D. 2-(3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butil)isoindolin-1,3-diona A una solución de 2-(3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butil)isoindolin-1,3-diona (0,111 g, 0,263 mmol) en EtOH (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidrazina (0,012 ml, 0,395 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua/metanol/TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butan-1-amina (0,0549 g, 0,185 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de una mezcla racémica. La mezcla se separó por SCF quirral (columna: ChiralCel AD-H (4,6 x 250 mm, 5 µm); fase móvil: MeOH al 15 % (w/DEA al 0,1 %)/ CO<sub>2</sub> al 85 %; 150 bar (15 MPa), 35 °C, 25 ml/min, λ = 254 nm). Se obtuvieron dos picos; no se determinó la estereoquímica absoluta de cada isómero:

#### Ejemplo 20 (Pico 1):

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> - 1,90 (c 17,85, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,99 - 8,93 (m, 2H), 8,70 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,63 - 8,54 (m, 3H), 8,39 - 8,33 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,05 - 1,85 (m, 2H), 1,70 (dquin, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 292,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub> 292,2].

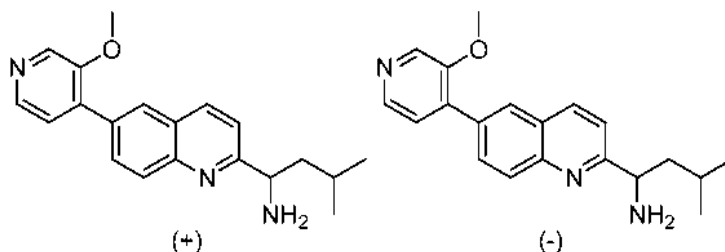
#### Ejemplo 21 (Pico 2):

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> + 4,05 (c 4,65, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,99 - 8,93 (m, 2H), 8,70 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,63 - 8,54 (m, 3H), 8,39 - 8,33 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,05 - 1,85 (m, 2H), 1,70 (dquin, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 292,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub> 292,2].

#### Ejemplo 22 y ejemplo 23

(+)-1-(6-(3-metoxipiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina (Ejemplo 22)

(-)-1-(6-(3-metoxipiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina (Ejemplo 23)



Parte A. 2-(1-(6-(3-metoxipiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)isoindolin-1,3-diona

A un recipiente de microondas se le añadió ácido 3-metoxipiridin-4-ilborónico (82 mg, 0,539 mmol), 2-(1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutil)isoindolin-1,3-diona (190 mg, 0,449 mmol) (preparado como en los ejemplos 20 y 21, parte B), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (25,9 mg, 0,022 mmol) y carbonato potásico (186 mg, 1,347 mmol). El vial se cerró herméticamente y se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se añadieron dioxano (3,85 ml) y agua (641 µl) y el recipiente se desgasificó y se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Después, la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %-100 % en hexanos). Se obtuvo 2-(1-(6-(3-metoxipiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)isoindolin-1,3-diona (85 mg, 0,179 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro. CLEM (IEN) *m/e* 452,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 452,2].

Parte B. 2-(1-(6-(3-metoxipiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)isoindolin-1,3-diona

Una solución de 2-(1-(6-(3-metoxipiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)isoindolin-1,3-diona (85 mg, 0,188 mmol) e hidrazina (68,9 µl, 2,194 mmol) en etanol (1,88 ml) se calentó a 40 °C durante 2 h. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %-60 % en hexanos) para proporcionar 1-(6-(3-metoxipiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina (14 mg, 0,043 mmol, 23 % de rendimiento) en forma de una mezcla racémica de un aceite de color pardo. La mezcla se separó por SCF quiral (columna: ChiralCel AD-H (30 x 250 mm, 5 µm); fase móvil: EtOH al 15 % (w/DEA al 0,1 %)/ CO<sub>2</sub> al 85 %; 150 bar (15 MPa), 35 °C, 70 ml/min, λ = 254 nm). Se obtuvieron dos picos; no se determinó la estereoquímica absoluta de cada isómero:

**Ejemplo 22 (Pico 1):**

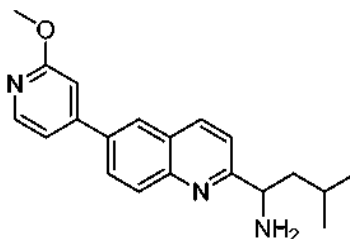
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> + 1,90 (c 2,95, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,43 (s, 1 H), 8,37 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,90 (dd *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 4,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,21 (s a, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 1,62 - 1,85 (m, 3 H), 0,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 0,97 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H); CLEM (IEN) *m/e* 322,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O 322,2].

**Ejemplo 23 (Pico 2):**

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -0,94 (c 2,55, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,43 (s, 1 H), 8,37 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,90 (dd *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 4,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,21 (s a, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 1,62 - 1,85 (m, 3 H), 0,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 0,97 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H); CLEM (IEN) *m/e* 322,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O 322,2].

**Ejemplo 24**

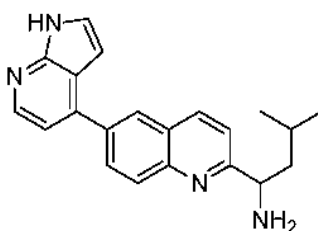
1-(6-(3-metoxipiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina



El compuesto del título se preparó como se describe en los ejemplos 20 y 21 usando ácido 2-metoxipiridin-4-ilborónico (21,68 mg, 0,142 mmol) de la parte C. Se obtuvo 1-(6-(2-metoxipiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina (10 mg, 0,030 mmol, 38 % de rendimiento en la etapa final) en forma de un sólido amorfo de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,28 (1 H, d, *J* = 6,0 Hz), 8,19 (1 H, d, *J* = 8,5 Hz), 8,15 (1 H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,05 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,95 (1 H, dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz), 7,48 (1 H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,24 (1 H, dd, *J* = 5,4, 1,6 Hz), 7,09 (1 H, s), 4,27 (1 H, s. a.), 4,02 (3 H, s), 2,09 - 2,30 (2 H, m), 1,62 - 1,81 (3 H, m), 0,99 (6 H, t, *J* = 5,8 Hz); CLEM (IEN) *m/e* 322,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O 322,2].

**Ejemplo 25**

1-(6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina



Parte A. 6-bromoquinolin-2-carbaldehído

- 5 A una solución de 6-bromo-2-metilquinolina (10 g, 45,0 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió dióxido de selenio (6,00 g, 54,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con hexanos para desprender el producto. El sólido se recogió por filtración al vacío, se secó a alto vacío durante una noche para obtener 6-bromoquinolin-2-carbaldehído (8,86 g, 37,5 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,11 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 1H); CLEM (IEN) m/e 235,9, 237,9 patrón de Br [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrNO 236,0].

Parte B. N-((6-bromoquinolin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida

- 15 A una solución de 6-bromoquinolin-2-carbaldehído (8,86 g, 37,5 mmol) en THF (175 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió ortotitanato de etilo (7,73 ml, 37,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después se añadió 2-metilpropan-2-sulfinamida (4,55 g, 37,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con salmuera. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (4x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x200 ml) y salmuera (1x200 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener N-((6-bromoquinolin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (11,98 g, 35,3 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El producto se usó tal cual sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,83 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,08 - 7,99 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 9,0; 2,3 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H); CLEM (IEN) m/e 339,0, 341,0 patrón de Br [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>OS 339,0].

Parte C. N-(1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

- 30 A una solución en agitación de N-H6-bromoquinolin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (11,98 g, 35,3 mmol) en THF (240 ml) a -45 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de isobutilmagnesio (17,66 ml, 35,3 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -45 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado a -45 °C, después se extrajo con acetato de etilo (4x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x200 ml) y salmuera (1x200 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener N-(1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (8,5 g, 21,39 mmol, 61 % de rendimiento) y un aceite espeso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,9; 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,61 (ddd, J = 9,2, 7,3, 4,9 Hz, 1H), 1,90 - 1,67 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 397,0, 399,0 patrón de Br [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>2</sub>OS 397,1].

Parte D. 2-metil-N-(3-metil-1-(6-(trimetilestannil)quinolin-2-il)butil)propan-2-sulfinamida

- 45 A una solución en agitación de N-(1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (8,5 g, 21,39 mmol) en dioxano (250 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió hexametilditina (6,65 ml, 32,1 mmol), bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (1,501 g, 2,139 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos y después se calentó a 100 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y agua (300 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x300 ml) y salmuera (1x300 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para obtener 2-metil-N-(3-metil-1-(6-(trimetilestannil)quinolin-2-il)butil)propan-2-sulfinamida (4,3 g, 8,93 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,2; 1,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,63 (ddd, J = 8,9, 6,9, 5,0 Hz, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,36 (s, 9H); CLEM (IEN) m/e 483,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>OSSn 483,2].

55



Parte E. *N*-(1-(6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

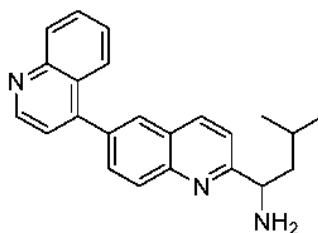
A la solución de 2-metil-*N*-(3-metil-1-(6-(trimetilestannil)quinolin-2-il)butil)propan-2-sulfinamida (0,05 g, 0,104 mmol) en DMF (2 ml) en un tubo a presión se le añadió 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,020 g, 0,104 mmol), bis-trifenilfosfina dicloropaladio (7,29 mg, 10,39  $\mu$ mol), carbonato potásico (0,043 g, 0,312 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,067 g, 0,208 mmol). La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 5 min y se tapó. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (15 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x10 ml) y salmuera (1x10 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua/metanol/TFA al 0,1 %) para obtener *N*-(1-(6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,031 g, 0,071 mmol, 69 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 435,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>OS 435,2].

Parte F. 1-(6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina

A una solución de *N*-(1-(6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,031 g, 0,071 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió HCl (1,25 M en metanol) (0,571 ml, 0,713 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua/metanol/TFA al 0,1 %) para obtener 1-(6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina, 2 TFA (0,0162 g, 0,028 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de una película incolora. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,59 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 8,55 - 8,46 (m, 2H), 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,06 - 1,85 (m, 2H), 1,71 (dquin, *J*=13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,05 (dd, *J*=11,0, 6,5 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 331,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub> 331,2].

**Ejemplo 26**

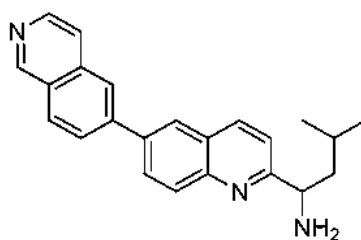
1-([4,6'-biquinolin]-2'-il)-3-metilbutan-1-amina



El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 25 usando 4-bromoquinolina (0,022 g, 0,104 mmol) de la parte E para proporcionar 1-([4,6'-biquinolin]-2'-il)-3-metilbutan-1-amina, 2 TFA (0,0182 g, 0,031 mmol, 30 % de rendimiento en dos etapas) en forma de una película incolora. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  9,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,44 - 8,34 (m, 3H), 8,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (ddd, *J* = 8,6, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 8,15 - 8,06 (m, 2H), 7,96 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,79 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 2,06 - 1,87 (m, 2H), 1,72 (dquin, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,10 - 1,00 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 342,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub> 342,2].

**Ejemplo 27**

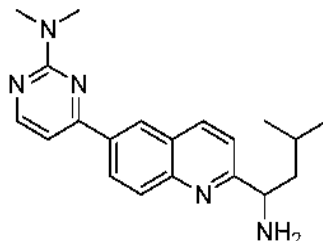
1-(6-(isoquinolin-6-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina



El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 25 usando 6-bromoisoquinolina (0,022 g, 0,104 mmol) de la parte E para proporcionar 1-(6-(isoquinolin-6-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina, 2 TFA (0,0256 g, 0,044 mmol, 42 % de rendimiento en dos etapas) en forma de una película de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  9,81 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 2H), 8,61 - 8,53 (m, 4H), 8,41 - 8,36 (m, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,76 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 2H), 1,71 (dquin, *J*=13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,06 (dd, *J*=11,8, 6,5 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 342,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub> 342,2].

**Ejemplo 28**4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)-*N,N*-dimetilpirimidin-2-amina

5



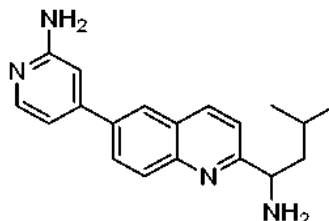
El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 25 usando 4-bromo-*N,N*-dimetilpirimidin-2-amina (0,021 g, 0,104 mmol) de la parte E para proporcionar 4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)-*N,N*-dimetilpirimidin-2-amina, 2 TFA (0,016 g, 0,028 mmol, 28 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 8,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 9,0; 2,0 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,42 (s, 6H), 2,03 - 1,84 (m, 2H), 1,70 (dq, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,05 (dd, *J* = 10,2, 6,7 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 336,0 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub> 336,2].

10

15

**Ejemplo 29**

4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-amina



20

Parte A. *N*-(1-(6-(2-aminopiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

A una solución de 2-metil-*N*-(3-metil-1-(6-(trimetilestannil)quinolin-2-il)butil)propan-2-sulfinamida (0,05 g, 0,104 mmol) en DMF (2 ml) en un tubo a presión se le añadió 4-bromopiridin-2-amina (0,018 g, 0,104 mmol), bis-trifenilfosfina dicloropaladio (7,29 mg, 10,39 μmol), carbonato potásico (0,043 g, 0,312 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,067 g, 0,208 mmol). La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 5 min y se tapó con un tapón de rosca. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x10 ml) y salmuera (1x10 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua/metanol/TFA al 0,1 %) para proporcionar *N*-(1-(6-(2-aminopiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,031 g, 0,076 mmol, 73 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 411,1 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>OS 411,2].

25

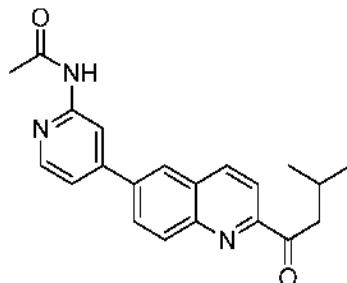
30

Parte B. 4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-amina, 2 TFA (0,0224 g, 0,041 mmol, 54 % de rendimiento)

A una solución de *N*-(1-(6-(2-aminopiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,031 g, 0,076 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió HCl (metanol) (0,604 ml, 0,755 mmol) (1,25 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua/metanol/TFA al 0,1 %) para obtener 4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-amina, 2 TFA (0,0224 g, 0,041 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 8,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,9; 2,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 6,8, 0,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 4,75 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,69 (dq, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,04 (dd, *J* = 10,5, 6,5 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 307,0 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub> 307,2].

40

45

**Ejemplo 30***N*-(4-(2-(3-metilbutanoil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida

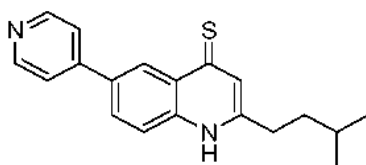
5

A una solución de *N*-(1-(6-(2-aminopiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (0,059 g, 0,144 mmol) (preparada como en el ejemplo 29, parte A) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de acetilo (10,22 μl, 0,144 mmol) y DIEA (0,063 ml, 0,359 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua/metanol/TFA al 0,1 %) para proporcionar *N*-(4-(2-(3-metilbutanoil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida (0,017 g, 0,048 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de una película de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 8,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,47 - 8,40 (m, 2H), 8,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 2H), 8,07 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 6,0, 1,8 Hz, 1H), 3,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,42 - 2,26 (m, 4H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 348,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 348,2].

15

**Ejemplo 31**2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4(1*H*)-tiona

20



Parte A. 6-metil-3-oxoheptanoato de etilo

Una solución de hidruro sódico (5,4 g, 225 mmol) en THF seco (500 ml) se lavó lentamente con nitrógeno y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota etil-3-oxobutanoato (13 g, 100 mmol) y la solución incolora se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió gota a gota *n*-BuLi, 1,6 M en hexanos (65,6 ml, 105 mmol) y la solución de color naranja se agitó a 0 °C durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de yoduro de isobutilo (12,73 ml, 110 mmol) en THF seco (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El color del dianión se desvaneció inmediatamente después de la adición del yoduro de isobutilo. La mezcla de reacción se inactivó con HCl concentrado (20 ml), agua (50 ml) y se diluyó con éter dietílico (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua hasta que los extractos acuosos mostraron pH neutro. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15 - 30 % en hexanos) para proporcionar 6-metil-3-oxoheptanoato de etilo (13,2 g, 0,035 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,04 - 4,16 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,51 - 2,55 (m, 2H), 1,35 - 1,54 (m, 3H), 1,15 - 1,25 (m, 3H), 0,8 - 0,98 (m, 6H).

30

35

Parte B. 3-(4-bromofenilamino)-6-metilhept-2-enoato de (*E*)-etilo

A una solución de 4-bromoanilina (9,8 g, 57,0 mmol) y 6-metil-3-oxoheptanoato de etilo (10,61 g, 57,0 mmol) en tolueno (60 ml) se le añadió ácido acético (1,631 ml, 28,5 mmol) y tamices moleculares 4 Å (2 g). La mezcla se calentó a 85 °C durante 24 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 % - 50 % en hexanos) para proporcionar 3-((4-bromofenil)amino)-6-metilhept-2-enoato de (*E*)-etilo (7 g, 18,93 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM (IEN) *m/e* 340,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BrNO<sub>2</sub>, 340,08]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t*<sub>R</sub> = 2,73 min.

45

Parte C. 6-bromo-2-isopentilquinolin-4(1*H*)-ona

Una mezcla de éter de difenilo (100 ml, 629 mmol) y 3-((4-bromofenil)amino)-6-metilhept-2-enoato de (*E*)-etilo (5,00 g, 14,69 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se calentó a 250 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a

50

temperatura ambiente y se transfirió a un matraz más grande que contenía hexanos (200 ml) precalentado a 40 °C. El sólido obtenido se filtró y se lavó con hexano (200 ml) para proporcionar 6-bromo-2-isopentilquinolin-4(1*H*)-ona (3,48 g, 11,61 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,8; 6,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,72-2,76 (m, 2H), 1,63 - 1,71 (m, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

#### Parte D. 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4(1*H*)-ona

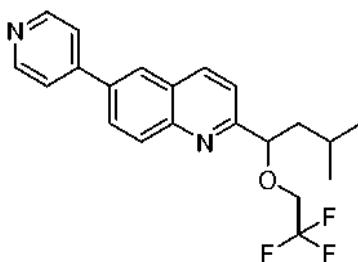
A una solución de 6-bromo-2-isopentilquinolin-4(1*H*)-ona (3,8 g, 12,92 mmol) en tolueno (81,6 ml) y etanol (21 ml), se le añadió ácido piridin-4-borónico (2,38 g, 19,38 mmol) seguido de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 1 M (15,5 ml, 15,5 mmol). Se burbujó nitrógeno gaseoso a través de la suspensión en agitación durante 5 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,49 g, 1,29 mmol) y de nuevo se burbujó nitrógeno gaseoso a través de la suspensión en agitación durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 95° C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con solución acuosa de bicarbonato sódico (50 ml). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4(1*H*)-ona (2,78 g, 0,17 9,49 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM (IEN) *m/e* 293,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O, 293,16]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,44 min.

#### Parte E. 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4(1*H*)-tiona

A una solución de 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4(1*H*)-ona (51 mg, 0,17 mmol) en piridina (0,5 ml), se le añadió pentasulfuro de fósforo (51 mg, 0,23 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (0,05 ml). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y se añadió cloruro de amonio saturado (2 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua y acetonitrilo) para proporcionar 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4(1*H*)-tiona, TFA (17 mg, 0,055 mmol, 32 % de rendimiento) que se aisló en forma de un sólido de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,36 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 8,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 8,28 (dd, *J* = 8,8; 2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 2,76-2,81 (m, 2H), 1,69 - 1,72 (m, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 309,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>S, 309,1]; tiempo de retención de CL/EM (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,51 min; tiempo de retención de HPLC (método E): *t<sub>R</sub>* = 8,78 min.

### 35 Ejemplo 32

#### 2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)butil)-6-(piridin-4-il)quinolina



#### 40 Parte A. 6-bromo-2-metilquinolina

A una solución de 4-bromoanilina (1,5 g, 8,72 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadió HCl conc. (15 ml). La solución se calentó a 100 °C, después se añadió gota a gota crotonaldehído (1,44 ml, 17,44 mmol) y la mezcla se agitó a 100° C durante 3 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con NaOH acuoso saturado hasta que se neutralizó el pH. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de éter de petróleo:acetato de etilo para proporcionar 6-bromo-2-metilquinolina (1,0 g, 4,5 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,87 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H).

#### Parte B. 2-metil-6-(piridin-4-il)quinolina

A una solución de 6-bromo-2-metilquinolina (1 g, 4,50 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió ácido piridin-4-borónico (0,83 g, 6,75 mmol) seguido de CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,85 g, 18,01 mmol). Se burbujó nitrógeno gaseoso a través de

la suspensión en agitación durante 5 min, después se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,260 g, 0,22 mmol). De nuevo se burbujó nitrógeno gaseoso a través de la suspensión en agitación durante 5 min y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 6 h. Después se enfrió a temperatura ambiente la mezcla de reacción y se diluyó con agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando la fase móvil éter de petróleo: etil/acetato para proporcionar 2-metil-6-(piridin-4-il)quinolina (500 mg, 2,26 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (IEN) *m/e* 221,2[(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>, 221,10]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,46 min.

#### 10 Parte C. 6-(piridin-4-il)quinolin-2-carbaldehído

A la solución de 2-metil-6-(piridin-4-il)quinolina (1 g, 4,50 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió dióxido de selenio (0,59 g, 6,75 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se trituró con éter de petróleo (20 ml) para proporcionar 6-(piridin-4-il)quinolin-2-carbaldehído (800 mg, 3,41 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de una goma de color pardo. CLEM (IEN) *m/e* 235,2[(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O, 235,1]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,55 min.

#### 20 Parte D. 3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butan-1-ol

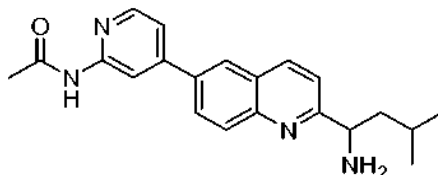
A una solución de 6-(piridin-4-il)quinolin-2-carbaldehído (1,4 g, 5,98 mmol) en THF a -78 °C (20 ml) se le añadió bromuro de isobutil magnesio 2 M en THF (5,98 ml, 11,96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. Después la mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo para proporcionar 3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butan-1-ol (1,0 g, 3,42 mmol, 57 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 293,2[(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O, 293,2]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,74 min.

#### 30 Parte E. 2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)butil)-6-(piridin-4-il)quinolina

A una solución en agitación de 3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butan-1-ol (50 mg, 0,17 mmol) en THF (2 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaH (26 mg, 0,68 mmol) seguido de la adición de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (78,9 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a T.A. y se agitó a T.A. durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua y acetonitrilo) para proporcionar 2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)butil)-6-(piridin-4-il)quinolina, TFA (12 mg, 0,032 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,90 (s, 2H), 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,84 - 4,86 (m, 1H), 3,76 - 3,84 (m, 2H), 1,89 - 1,95 (m, 2H), 1,61 - 1,65 (m, 1H), 1,00 - 1,03 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 375,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, 375,2]; tiempo retención de CL/EM (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,14 min; tiempo de retención de HPLC (método D): *t<sub>R</sub>* = 8,90 min; tiempo de retención de HPLC (método C): *t<sub>R</sub>* = 8,02 min.

#### 45 Ejemplo 33

##### *N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida



#### 50 Parte A. *N*-(4-bromopiridin-2-il)acetamida

A una solución de 4-bromopiridin-2-amina (4 g, 23,12 mmol) en DCM (40 ml), enfriada a 0 °C se le añadió piridina (2,80 ml, 34,7 mmol) gota a gota durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C, después se añadió lentamente cloruro de acetilo (2,137 ml, 30,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar *N*-(4-bromopiridin-2-il)acetamida (3,6 g, 16,74 mmol, 72,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM (IEN) *m/e* 215,0, 217,0 *patrón de Br* [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>2</sub>O, 215,0]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,55 min.

Parte B. *N*-(4-(2-metilquinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida

5 A una solución de 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (2,5 g, 9,29 mmol) en un disolvente  
 mezcla de 1,4-dioxano (25 ml) y agua (14 ml) se le añadió CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,08 g, 27,9 mmol) seguido de *N*-(4-bromopiridin-  
 2-il)acetamida (2,54 g, 11,15 mmol). Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la suspensión en agitación durante  
 10 min y se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,859 g, 0,743 mmol) y se burbujeó otra vez nitrógeno gaseoso a través de la  
 suspensión en agitación durante otros 10 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. La  
 mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato  
 10 de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se  
 filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna  
 ultrarrápida (Fase móvil: acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar *N*-(4-(2-metilquinolin-6-il)piridin-2-  
 il)acetamida (1,7 g, 6,13 mmol, 66 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 278,2[(M+H)<sup>+</sup>], calc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O, 278,1];  
 tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,68 min.

15

Parte C. *N*-(4-(2-formilquinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida

A una solución de *N*-(4-(2-metilquinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida (1,8 g, 6,49 mmol) en 1,4-dioxano (36 ml) se le  
 20 añadió dióxido de selenio (0,864 g, 7,79 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 4 h. Después la  
 mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se  
 lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar  
 un sólido que se lavó con hexano (15 ml) para proporcionar *N*-(4-(2-formilquinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida (1,2 g,  
 4,12 mmol, 64 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 292,2[(M+H)<sup>+</sup>], calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 292,10]; tiempo de retención  
 de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,67 min.

25

Parte D. (*E*)-*N*-(4-(2-((*terc*-butilsulfinilimino)metil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida

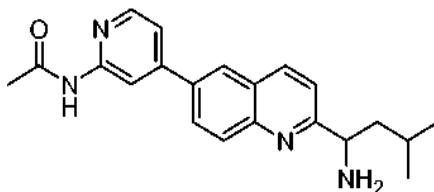
A una solución de *N*-(4-(2-formilquinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida (1,2 g, 4,12 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml) se le  
 30 añadió ortotitanato de etilo (2,55 ml, 12,36 mmol). Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente la mezcla  
 de reacción se trató con *terc*-butansulfinamida (0,599 g, 4,94 mmol) y se calentó a 75 °C durante 4 h. Después la  
 mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con salmuera (20 ml). La mezcla resultante se pasó  
 a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®), eluyendo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se  
 secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en  
 35 columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (*E*)-*N*-(4-(2-((*terc*-  
 butilsulfinil)imino)metil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida (950 mg, 2,408 mmol, 59 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e*  
 395,2 [(M+H)<sup>+</sup>], calc. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 395,2]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,79 min.

Parte E. *N*-(4-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida

40 (*E*)-*N*-(4-(2-((*terc*-butilsulfinil)imino)metil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida (660 mg, 1,673 mmol) se recogió en  
 tetrahidrofurano (13 ml), se enfrió a -78 °C y se agitó durante 10 min. Después se añadió gota a gota bromuro de  
 isobutilmagnesio bromuro (2 M en éter dietílico, 1,673 ml, 3,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante  
 2 h, después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se  
 inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se  
 45 secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto  
 del título (560 mg, 1,24 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de una mezcla diastereomérica. CLEM (IEN) *m/e* 453,2  
 [(M+H)<sup>+</sup>], calc. para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 453,22]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,78 min y 1,91 min. Los  
 diastereómeros se separaron por HPLC preparativa (acetato amónico 10 mM en agua y acetonitrilo) para proporcionar  
 dos diastereómeros: **Isómero 1**: *N*-(4-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida  
 50 (isómero-1) (10 mg, 0,022 mmol) e **isómero 2**: *N*-(4-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-  
 il)acetamida (isómero-2) (20 mg, 0,044 mmol).

Parte F. *N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida

55 *N*-(4-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida (**isómero-1**) (10 mg, 0,022 mmol)  
 se recogió en DCM (1 ml) y se enfrió a 0 °C después se agitó durante 10 min. A la solución se le añadió lentamente  
 ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, 10 µL, 0,022 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. El  
 baño de hielo se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró  
 a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua y acetonitrilo) para proporcionar  
 60 *N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida, TFA (6 mg, 0,017 mmol, 78 % de rendimiento) en  
 forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,44 - 8,48 (m, 2H),  
 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,21 - 8,25 (m, 2H), 7,8 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H),  
 2,32 (s, 3H), 1,89-2,01 (m, 2H), 1,70 - 1,74 (m, 1H), 1,04 - 1,09 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 349,2 [(M+H)<sup>+</sup>], calc. para  
 65 C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O, 349,2]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,39 min; tiempo de retención del HPLC (método  
 B): *t<sub>R</sub>* = 10,42 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 9,76 min; SFC quiral (método A1): *t<sub>R</sub>* = 4,21 min.

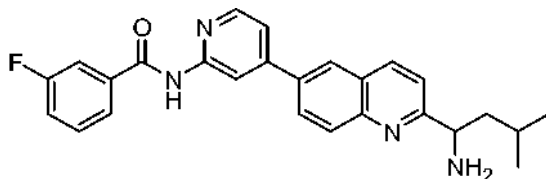
**Ejemplo 34***N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida

5

Preparada de forma similar a la descrita anteriormente en el ejemplo 33, Parte F usando *N*-(*N*-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida (**isómero-2**) (20 mg, 0,044 mmol) para proporcionar *N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida, HCl (6 mg, 0,017 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,63 (s, 2H) 8,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,27 - 8,36 (m, 2H), 8,09 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,76 - 4,79 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,90 - 2,02 (m, 2H), 1,68 - 1,75 (m, 1H), 1,05 - 1,07 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 349,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O, 349,2]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,28 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 9,57 min; tiempo de retención del HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 10,14 min; SFC quiral (método A2): *t<sub>R</sub>* = 3,84 min.

10

15

**Ejemplo 35***N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-3-fluorobenzamida

20

Parte A. *N*-(4-bromopiridin-2-il)-3-fluorobenzamida

Una solución de ácido 3-fluorobenzoico (100 mg, 0,714 mmol) en dicloro de azufre (255 mg, 2,141 mmol) se calentó a 65 °C durante 1 h, después se concentró a presión reducida en atmósfera de N<sub>2</sub> para proporcionar cloruro de 3-fluorobenzoilo en forma de un aceite, que se mantuvo en atmósfera de N<sub>2</sub> hasta que se necesitó. En un matraz de fondo redondo de una boca separado se recogió 4-bromopiridin-2-amina (149 mg, 0,864 mmol) en DCM (4 ml). A esta solución en agitación a temperatura ambiente, se le añadió DIEA (0,125 ml, 0,714 mmol). Después, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución del cloruro de 3-fluorobenzoilo en DCM (1 ml). Después la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida para proporcionar *N*-(3-bromofenil)-3-fluorobenzamida (30 mg, 0,078 mmol, 11 % de rendimiento). El producto en bruto se recogió en la siguiente etapa sin purificación. CLEM (IEN) *m/e* 295,0[(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrFN<sub>2</sub>O, 294,98]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,94 min.

25

30

35

Parte B. *N*-(4-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-3-fluorobenzamida

Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 25, parte E usando 2-metil-*N*-(3-metil-1-(6-(trimetilestannil)quinolin-2-il)butil)propano-2-sulfonamida (preparación descrita en el ejemplo 25, parte D) (100 mg, 0,208 mmol) y *N*-(4-bromopiridin-2-il)-3-fluorobenzamida (73,6 mg, 0,249 mmol) para proporcionar *N*-(4-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-3-fluorobenzamida (120 mg, 0,034 mmol, 16 % de rendimiento). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM (IEN) *m/e* 533,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 533,23]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 2,25 min.

40

45

Parte C. *N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-3-fluorobenzamida

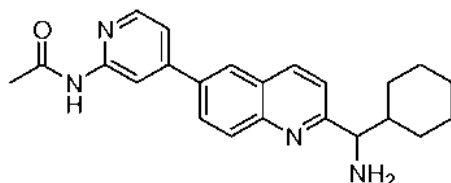
Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 25, Parte E usando *N*-(4-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-3-fluorobenzamida (120 mg, 0,225 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua y acetonitrilo) para proporcionar *N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-3-fluorobenzamida, TFA (10 mg, 0,022 mmol, 10 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,98 - 7,00 (m, 1H), 6,79 - 6,88 (m, 3H), 6,58 - 6,61 (m, 1H), 3,92 - 3,96 (m, 1H), 1,09 - 1,23 (m, 2H), 0,89 - 1,93 (m, 1H), 0,23 - 0,28 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 429,2[(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O, 429,20]; tiempo retención de CL/EM (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,85 min; tiempo de

50

retención de HPLC (método D):  $t_R = 8,04$  min; tiempo de retención de HPLC (método C):  $t_R = 6,68$  min.

### Ejemplo 36

5 4-(2-(amino(ciclohexil)metil)quinolin-6-il)-*N*-(prop-1-en-2-il)piridin-2-amina



10 Parte A. *N*-(4-(2-(ciclohexil(1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-*N*-metilacetamida

10

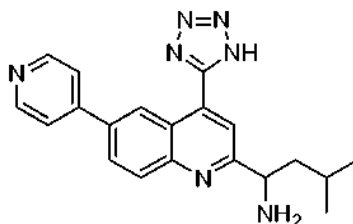
Preparada como se describe en el ejemplo 33, partes E y F para proporcionar 4-(2-(amino(ciclohexil)metil)quinolin-6-il)-*N*-(prop-1-en-2-il)piridin-2-amina, TFA (160 mg, 0,334 mmol, 5 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro pálido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8,44 - 8,54 (m, 3H) 8,27 - 8,31 (m, 2H) 8,22 (dd,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1H) 7,79 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H) 7,63 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H) 4,51 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H) 2,32 (s, 3H) 2,07-2,11 (m, 1H) 1,63 - 1,87 (m, 5H) 1,13-1,41 (m, 5H); CLEM (IEN)  $m/e$  375,2 [(M+H) $^+$ , calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}$ , 375,2]; tiempo de retención de CL/EM (método B):  $t_R = 1,59$  min; tiempo de retención del HPLC (método B):  $t_R = 11,70$  min; tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R = 10,83$  min.

15

### Ejemplo 37

20

3-metil-1-6 6-(piridin-4-il)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)butan-1-amina



25 Parte A. 4-bromo-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina

A una suspensión de 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4(1*H*)-ona (2,2 g, 7,52 mmol) (preparada como se describe en el ejemplo 31, parte D) en DMF (40 ml) a temperatura ambiente se le añadió cuidadosamente  $\text{PBr}_3$  (0,710 ml, 7,52 mmol) gota a gota, a una velocidad tal que se evite que la reacción forme espuma. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, después se inactivó con agua enfriada con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El pH de la mezcla se ajustó a pH = 8 mediante la adición de NaOH 1 N. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (45 ml) y la capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  que contenía MeOH al 10 % (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 %  $\rightarrow$  7 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar 4-bromo-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina (1,87 g, 4,48 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja que solidificó después de un periodo de reposo. CLEM (IEN)  $m/e$  355,0 [(M+H) $^+$ , calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrN}_2$ , 355,07]; tiempo de retención de CL/EM (método E):  $t_R = 2,34$  min.

30

35

40 Parte B. 4-bromo-2-(1-bromo-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolina

A una solución de 4-bromo-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina (0,567 g, 1,596 mmol) y AIBN (0,052 g, 0,318 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (15 ml) se le añadió NBS (0,312 g, 1,754 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 3,5 h. Se añadieron más NBS (340 mg) y AIBN (99 mg) y la agitación se continuó durante otras 2,5 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación que contenía  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 %  $\rightarrow$  7 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; columna de 12 g) para proporcionar 4-bromo-2-(1-bromo-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolina (0,277 g, 0,268 mmol, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (IEN)  $m/e$  433,0, 435,0 patrón de di-bromo [(M+H) $^+$ , calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_2$ , 433,0]; tiempo de retención de CL/EM (método E):  $t_R = 2,44$  min.

45

50



## Parte C. 2-(1-azido-3-metilbutil)-4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolina

Una solución de 4-bromo-2-(1-bromo-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolina (0,277 g, 0,638 mmol) en acetona (2,5 ml) se trató con azida sódica (0,166 g, 2,55 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2,75 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación que contenía agua. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(1-azido-3-metilbutil)-4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolina (0,130 g, 0,233 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de un aceite. El material en bruto se usó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 396,0, 398,0 *patrón de Br* [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>5</sub>, 396,1]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 2,39 min.

## Parte D. 1-(4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina

A una solución de 2-(1-azido-3-metilbutil)-4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolina (0,130 g, 0,328 mmol) en THF (2 ml) se le añadió trifenilfosfina (0,172 g, 0,656 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (0,1 ml, 5,55 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina (0,15 g, 0,158 mmol, 48 % de rendimiento). El producto en bruto se recogió en la siguiente etapa sin purificación. CLEM (IEN) *m/e* 370,0, 372,0 *patrón de Br* [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>3</sub>, 370,1]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,78 min.

Parte E. 1-(4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutilcarbamato de *terc*-butilo

Una solución de 1-(4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina (0,150 g, 0,405 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con DIEA (0,354 ml, 2,025 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se trató con (BOC)<sub>2</sub>O (0,103 ml, 0,446 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 14 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutilcarbamato de *terc*-butilo (0,171 g, 0,364 mmol, 90 % de rendimiento). El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación. CLEM (IEN) *m/e* 470,2, 472,2 *patrón de Br* [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 470,1]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 2,25 min.

Parte F. 1-(4-ciano-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutilcarbamato de *terc*-butilo

(1-(4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)carbamato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,319 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) y agua (0,25 ml, 13,88 mmol). La mezcla se desgasificó sometiéndola a ultrasonidos durante 5 min. La solución resultante se trató secuencialmente con cianuro de cinc (0,039 g, 0,332 mmol), trisdibencilidenoacetona (0,330 g, 0,319 mmol) y DPPF (0,177 g, 0,319 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1,25 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación que contenía éter dietílico (10 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice usando la fase móvil metanol al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 1-(4-ciano-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutilcarbamato de *terc*-butilo (0,080 g, 0,192 mmol, 60 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 417,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 417,2]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 2,10 min.

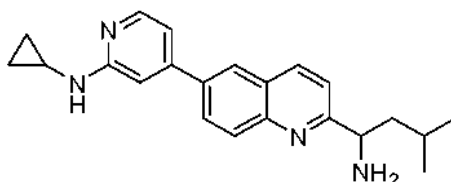
Parte G. 3-metil-1-(6-(piridin-4-il)-4-(2*H*-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)butilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 1-(4-ciano-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutilcarbamato de *terc*-butilo (0,080 g, 0,192 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió cloruro de amonio (0,062 g, 1,152 mmol) y azida sódica (0,075 g, 1,152 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2x10 ml), después la capa acuosa se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió en metanol, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-metil-1-(6-(piridin-4-il)-4-(2*H*-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)butilcarbamato de *terc*-butilo (0,045 g, 0,098 mmol, 51 % de rendimiento). El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 460,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 460,2]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,65 min.

Parte H. 3-metil-1-(6-(piridin-4-il)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)butan-1-amina

Una solución de (3-metil-1-(6-(piridin-4-il)-4-(2*H*-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (0,04 g, 0,087 mmol) en metanol (1 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 10 min. Después se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno, solución 2 M en éter dietílico (5 ml, 0,00 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) al residuo y la solución resultante se lavó con éter dietílico (5 ml), acetato de etilo (5 ml). La capa acuosa se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua/AcCN) para proporcionar a 3-metil-1-(6-(piridin-4-il)-4-(2*H*-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)butan-1-amina, TFA (0,006 g, 0,017 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rojizo. RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 9,57 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,85 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 8,36 - 8,44 (m, 2H), 8,31 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 4,80-4,82 (m, 1H), 1,92 -2,10 (m, 2H), 1,73 - 1,80 (m, 1H), 1,07-1,11 (m, 6H); CLEM (IEN)  $m/e$  360,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{22}H_{22}N_7$ , 360,19]; tiempo de retención de CL/EM (método E):  $t_R = 1,46$  min; tiempo de retención del HPLC (método B):  $t_R = 8,11$  min; tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R = 7,90$  min.

## Ejemplo 38

4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)-*N*-ciclopropilpiridin-2-aminaParte A. 4-bromo-*N*-ciclopropilpiridin-2-amina

A una solución de 4-bromo-2-fluoropiridina (100 mg, 0,568 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (185 mg, 0,568 mmol) seguido de ciclopropanamina (97 mg, 1,705 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), después con salmuera (10 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 4-bromo-*N*-ciclopropilpiridin-2-amina (10 mg, 10,33  $\mu$ mol, 2 % de rendimiento). CLEM (IEN)  $m/e$  213,0, 215,0 *patrón de boro* [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_8H_{10}BrN_2$ , 213,0]; tiempo de retención de CL/EM (método B):  $t_R = 0,84$  min.

Parte B. *N*-(1-(6-(2-(ciclopropilamino)piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

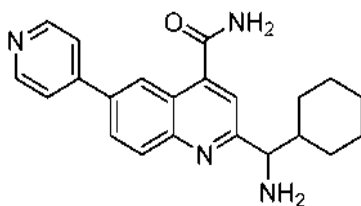
Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 25, parte E, usando 2-metil-*N*-(3-metil-1-(6-(trimetilestannil)quinolin-2-il)butil)propan-2-sulfinamida (90 mg, 0,19 mmol) y 4-bromo-*N*-ciclopropilpiridin-2-amina (47,8 mg, 0,22 mmol) para proporcionar *N*-(1-(6-(2-(ciclopropilamino)piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (15 mg, 0,019 mmol, 10 % de rendimiento). CLEM (IEN)  $m/e$  451,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{26}H_{35}N_4OS$ , 451,2]; tiempo retención de CL/EM (método C):  $t_R = 2,06$  min.

Parte C. 4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)-*N*-ciclopropilpiridin-2-amina

Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 25, parte F, usando *N*-(1-(6-(2-(ciclopropilamino)piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (75 mg, 0,166 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua y acetonitrilo) para proporcionar 4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)-*N*-ciclopropilpiridin-2-amina, TFA (13 mg, 0,036 mmol, 22 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 8,55-8,60 (m, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,30 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,19 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 8,05 (dd,  $J = 6,8, 0,4$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 4,75 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 2,78-2,80 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,70-1,72 (m, 1H), 1,03-1,10 (m, 8H), 0,79-0,82 (m, 2H); CLEM (IEN)  $m/e$  347,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{22}H_{27}N_4$ , 347,2]; tiempo de retención de CL/EM (método B):  $t_R = 1,40$  min; tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R = 9,11$  min; tiempo de retención del HPLC (método B):  $t_R = 10,31$  min; HPLC quiral (método B1):  $t_R = 10,93$  min.

## Ejemplo 39

## 2-(amino(ciclohexil)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida



Parte A. Ácido 6-bromo-2-metilquinolin-4-carboxílico

- 5 A 5-bromoindolin-2,3-diona (800 mg, 3,54 mmol) en un matraz de fondo redondo se le añadió KOH (1589 mg, 28,3 mmol) en agua (3,2 ml) y la solución resultante se agitó durante 10 min. A esta solución se le añadió acetona (5,98 ml, 81 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 5 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó a pH 5-6 usando HCl al 10 %. El precipitado que se formó se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar ácido 6-bromo-2-metilquinolin-4-carboxílico (500 mg, 1,879 mmol, 53 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,04 (s, 1H) 8,93 (s, 1H) 7,95 (d, J= 8,8 Hz, 3H) 2,72 (s, 3H).

Parte B. 6-bromo-2-metilquinolin-4-carboxamida

- 15 A una solución de ácido 6-bromo-2-metilquinolin-4-carboxílico (9,7 g, 36,5 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C se le añadió EDC (10,48 g, 54,7 mmol), HOBT (11,16 g, 72,9 mmol) y cloruro de amonio (4,87 g, 91 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después se añadió DIEA (19,10 ml, 109 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se recogió el sólido por filtración al vacío para proporcionar 6-bromo-2-metilquinolin-4-carboxamida (8,1 g, 30,6 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido. CLEM (IEN) *m/e* 265,0, 267,0 *patrón de Br* [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O, 265,0]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t*<sub>R</sub> = 1,21 min.

Parte C. 2-metil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida

- 25 A una solución de 6-bromo-2-metilquinolin-4-carboxamida (2 g, 7,54 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (10 ml), se le añadió ácido 4-piridilborónico (1,855 g, 15,09 mmol) y carbonato de cesio (7,37 g, 22,63 mmol). Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la suspensión en agitación durante 10 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,697 g, 0,604 mmol) y de nuevo se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la suspensión en agitación durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se agitó durante 10 min. El sólido obtenido se recogió por filtración al vacío y se lavó con éter de petróleo (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) después se secó al vacío para proporcionar 2-metil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida (1,6 g, 6,08 mmol, 81 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 262,0 [(M-H)<sup>-</sup>, calc. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O, 262,1]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t*<sub>R</sub> = 1,03 min.

Parte D. 2-formil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida

- 35 A una solución de 2-metil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida (1,6 g, 6,08 mmol) en 1,4-dioxano (32 ml) se le añadió dióxido de selenio (0,809 g, 7,29 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®), se lavó el lecho con DCM (30 ml) y metanol (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-formil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida (1,4 g, 5,05 mmol, 83 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 276,0 [(M-H)<sup>-</sup>, calc. para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 276,09]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t*<sub>R</sub> = 1,12 min.

Parte E. (*E*)-2-((*tert*-butilsulfinilimino)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida

- 45 Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 33, parte D, usando 2-formil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida (1,4 g, 5,05 mmol) para proporcionar (*E*)-2-((*tert*-butilsulfinilimino)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida (1,5 g, 3,94 mmol, 78 % de rendimiento). El producto en bruto se recogió en la siguiente etapa sin purificación. CLEM (IEN) *m/e* 381,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 381,1]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t*<sub>R</sub> = 1,32 min.

Parte F. 2-(ciclohexil(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida

- 55 Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 36, Parte A usando (*E*)-2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida (1 g, 2,63 mmol). CLEM (IEN) *m/e* 465,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 465,22]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t*<sub>R</sub> = 1,48 min, 1,75 min (dos diastereómeros). Los diastereómeros se separaron por HPLC preparativa (acetato amónico 10 mM en agua y acetonitrilo) para proporcionar el isómero 1: 2-(ciclohexil(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida (30 mg, 0,065 mmol, 2 % de rendimiento) y el isómero 2: 2-(ciclohexil(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida

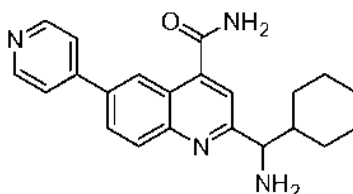
(300 mg, 0,646 mmol, 25 % de rendimiento).

Parte G. 2-(amino(ciclohexil)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida

- 5 Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 33, parte F, usando 2-(ciclohexil(1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida (**isómero-1**) (30 mg, 0,065 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua y acetonitrilo) para proporcionar 2-(amino(ciclohexil)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida ópticamente pura, TFA (12 mg, 0,033 mmol, 51,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 8,95 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 8,88 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 8,38 - 8,43 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 4,59 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 2,14-2,17 (m, 1H), 1,70-1,88 (m, 5H), 1,19 - 1,37 (m, 5H); CLEM (IEN)  $m/e$  361,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{22}H_{25}N_4O$ , 361,2]; tiempo de retención de CL/EM (método A):  $t_R = 1,18$  min; tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R = 7,27$  min; tiempo de retención del HPLC (método B):  $t_R = 8,11$  min; SFC quiral (método B1):  $t_R = 6,59$  min. No se determinó la estereoquímica absoluta del isómero.

15 **Ejemplo 40**

2-(amino(ciclohexil)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida

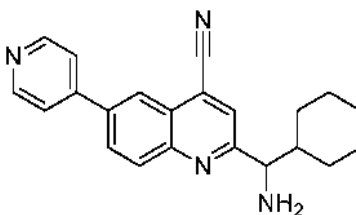


- 20 Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 33, parte F, usando 2-(ciclohexil(1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida (**isómero-2**, preparado como se describe en el ejemplo 39, parte F) (30 mg, 0,065 mmol) para proporcionar 2-(amino(ciclohexil)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida ópticamente pura, TFA (12 mg, 0,033 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 8,96 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,53 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 8,41 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 4,60 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 2,15 - 2,19 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 3H), 1,70-1,72 (m, 2H), 1,19-1,36 (m, 5H); CLEM (IEN)  $m/e$  361,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{22}H_{25}N_4O$ , 361,2]; tiempo de retención de CL/EM (método B):  $t_R = 1,09$  min; tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R = 7,14$  min; tiempo de retención del HPLC (método B):  $t_R = 8,04$  min; SFC quiral (método B1):  $t_R = 4,83$  min. No se determinó la estereoquímica absoluta del isómero.

30

**Ejemplo 41**

2-(amino(ciclohexil)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo



35

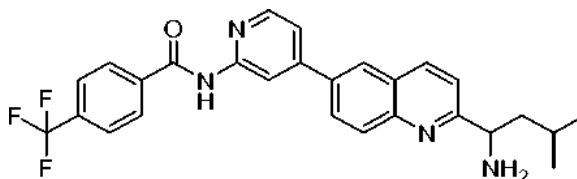
Parte A. 2-(amino(ciclohexil)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo

- 40 2-(ciclohexil(1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida (20 mg, 0,043 mmol) (preparado racémicamente como se describe en el ejemplo 39, parte F) se recogió en dicloruro de metileno (1 ml) y cose enfrió a 0 °C. A esto se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (0,1 ml, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se continuó agitando durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua y acetonitrilo) para proporcionar 2-(amino(ciclohexil)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo, TFA (8 mg, 0,023 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 8,91 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 8,67 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,55 - 8,58 (m, 2H), 8,35 - 8,50 (m, 1H), 8,34 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 4,10 - 4,15 (m, 1H), 2,02-2,04 (m, 2H), 1,90-1,93 (m, 2H), 1,81-1,84 (m, 1H), 1,48-1,62 (m, 4H), 1,30 - 1,40 (m, 2H); CLEM (IEN)  $m/e$  341,2 [(M-H)<sup>-</sup>, calc. para  $C_{22}H_{21}N_4$ , 341,2]; tiempo de retención de CL/EM (método E):  $t_R = 2,25$  min; tiempo de retención de HPLC (método C):  $t_R = 9,99$  min; tiempo de retención de HPLC (método D):  $t_R = 9,70$  min.

50

**Ejemplo 42**

*N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida



5 Parte A. *N*-(4-bromopiridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida

A una solución en agitación de cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (214 mg, 1,028 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió DIEA (0,748 ml, 4,29 mmol) y DMAP (20,94 mg, 0,171 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con 4-bromopiridin-2-amina (150 mg, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 h y se inactivó con agua (3 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), agua (3x5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 % en hexanos) para proporcionar *N*-(4-bromopiridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida (70 mg, 0,187 mmol, 22 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 345,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, 345,0]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 2,04 min.

15 Parte B. *N*-(4-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfamido)-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida

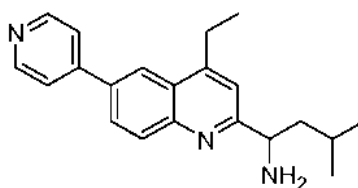
Una solución de 2-metil-*N*-(3-metil-1-(6-(trimetilestannil)quinolin-2-il)butil)propan-2-sulfamida (100 mg, 0,208 mmol) en DMF (3 ml) en un tubo de 10 ml a presión se trató con *N*-(4-bromopiridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida (86 mg, 0,249 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (100 mg, 0,312 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86 mg, 0,623 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la suspensión en agitación durante 10 min y se cargó con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (146 mg, 0,208 mmol). De nuevo se burbujeó gas nitrógeno a través de la suspensión en agitación durante 10 min y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), después con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 0-18 % en hexano para proporcionar *N*-(4-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfamido)-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida (70 mg, 0,077 mmol, 37 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 583,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 583,23]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 2,40 min.

30 Parte C. *N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida

A una solución de *N*-(4-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfamido)-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida (70 mg, 0,120 mmol) en éter (3 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de hidrógeno 2 M en éter dietílico (60 µL, 0,120 mmol) gota a gota. Se eliminó el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se lavó con acetato de etilo (10 ml). La capa acuosa se basificó con solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua y acetonitrilo) para proporcionar *N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida, TFA (12 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,72 (s, 1H) 8,52 - 8,58 (m, 2H) 8,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H) 8,21 - 8,31 (m, 4H) 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H) 7,64 - 7,69 (m, 2H) 4,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H) 1,88-2,03 (m, 2H) 1,69 - 1,76 (m, 1H) 1,05 - 1,09 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 479,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O, 479,2]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,87 min; tiempo de retención de HPLC (método D): *t<sub>R</sub>* = 8,89 min; tiempo de retención de HPLC (método C): *t<sub>R</sub>* = 7,85 min; HPLC quiral (método A2): *t<sub>R</sub>* = 6,97 min.

Ejemplo 43

50 1-(4-etil-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina



Parte A. 6-bromo-2-metilquinolin-4-ol

55 4-bromoanilina (10 g, 58,1 mmol), PPA (14,30 ml, 58,1 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (15,13 g, 116 mmol) se

calentaron a 170 °C durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con solución al 20 % de NaOH hasta pH = 7. El sólido precipitado se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua (100 ml) y se secó al vacío. El sólido se transfirió a un matraz y se recogió en acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min para disolver las trazas de 4-bromoanilina. El sólido se volvió a recoger por filtración al vacío, se lavó con agua (100 ml) y se secó al vacío durante una noche para proporcionar 6-bromo-2-metilquinolin-4-ol (8,1 g, 32,1 mmol, 55 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 238,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrNO, 238,0]; tiempo de retención de CL/EM (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,37 min.

#### Parte B. 2-metil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol

Se recogieron 6-bromo-2-metilquinolin-4-ol (2 g, 8,40 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (1,239 g, 10,08 mmol) y carbonato sódico (1,157 g, 10,92 mmol) en una mezcla disolvente de tolueno (50 ml) y EtOH (15 ml). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno durante 5 min y se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,971 g, 0,840 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 14 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua y el sólido precipitado se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 2-metil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol (0,91 g, 3,27 mmol, 39 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 237,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O, 237,1]; tiempo de retención de CL/EM (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,81 min.

#### Parte C. 4-bromo-2-metil-6-(piridin-4-il)quinolina

A una solución en agitación de 2-metil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-ol (0,8 g, 3,39 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió PBr<sub>3</sub> (0,383 ml, 4,06 mmol) gota a gota mediante una jeringa y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió agua enfriada con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8 mediante la adición de solución al 10 % de NaOH. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía bicarbonato sódico saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 3 % en DCM) para proporcionar 4-bromo-2-metil-6-(piridin-4-il)quinolina (0,85 g, 1,954 mmol, 58 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,73 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 8,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (m, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H).

#### Parte D. 4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-carbaldehído

Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 33, parte C, usando 4-bromo-2-metil-6-(piridin-4-il)quinolina (0,8 g, 2,67 mmol) para proporcionar 4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-carbaldehído (0,65 g, 1,827 mmol, 68 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 313,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O, 313,0]; tiempo de retención de CL/EM (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,18 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,12 (s, 1 H), 8,78 (m, 2H), 8,53 (m, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,95 (m, 2H).

#### Parte E. *N*-((4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)metileno)-2-metilpropan-2-sulfinamida

Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 33, parte D, usando 4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-carbaldehído (0,65 g, 2,076 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfinamida (0,252 g, 2,076 mmol) para proporcionar *N*-((4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)metileno)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,45 g, 0,928 mmol, 45 % de rendimiento). El producto en bruto se recogió en la siguiente etapa sin purificación. CLEM (IEN) *m/e* 416,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>3</sub>OS, 416,0]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 2,21 min.

#### Parte F. *N*-(1-(4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

A una solución en agitación de *N*-((4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)metileno)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,3 g, 0,721 mmol) en tolueno seco (25 ml) a -45 °C se le añadió bromuro de isobutilmagnesio, 2 M en éter dietílico (4,0 ml, 2,88 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con cloruro de amonio saturado (10 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 15 % en DCM como eluyente) para proporcionar *N*-(1-(4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,35 g, 0,634 mmol, 88 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 474,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>3</sub>OS, 474,1]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 2,12 min, 2,23 min (mezcla diastereomérica).

#### Parte G. 2-metil-*N*-(3-metil-1-(6-(piridin-4-il)-4-vinilquinolin-2-il)butil)propan-2-sulfinamida

A una solución en agitación de *N*-(1-(4-bromo-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,2 g, 0,422 mmol) y tributiletanilestannano (0,148 ml, 0,506 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,024 g, 0,021 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró

a presión reducida para proporcionar 2-metil-*N*-(3-metil-1-(6-(piridin-4-il)-4-vinilquinolin-2-il)butil)propan-2-sulfinamida (90 mg, 0,160 mmol, 38 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 422,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>OS, 422,2]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,94 min, 2,13 min (mezcla diastereomérica).

5 Parte H. *N*-(1-(4-etil-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

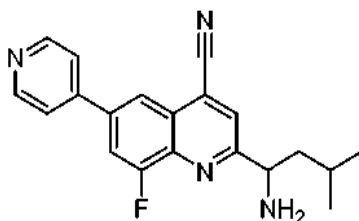
A una solución en agitación de 2-metil-*N*-(3-metil-1-(6-(piridin-4-il)-4-vinilquinolin-2-il)butil)propan-2-sulfinamida (65 mg, 0,154 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono (12 mg, 0,113 mmol) y la reacción se agitó en hidrógeno a una presión de 1 atm. (0,1 MPa) durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con MeOH. La solución se concentró para proporcionar *N*-(1-(4-etil-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (65 mg, 0,112 mmol, 73 % de rendimiento) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 424,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>OS, 424,2]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,94 min, 2,13 min (mezcla diastereomérica).

15 Parte I. 1-(4-etil-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina

A una solución en agitación de *N*-(1-(4-etil-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,07 g, 0,165 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió HCl en éter dietílico (2 M) (5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa (HCl al 0,1 % en agua y acetonitrilo) produciendo clorhidrato de 1-(4-etil-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina racémico (11 mg, 0,030 mmol, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,67 (s, 1H), 8,29 - 8,50 (m, 5H), 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,28 - 3,34 (m, 2H), 1,81 - 1,85 (m, 2H), 1,59 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,91 - 0,96 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 320,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>, 320,2]; tiempo de retención de CL/EM (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,35 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,85 min; tiempo de retención del HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,79 min.

**Ejemplo 44**

30 2-(1-amino-3-metilbutil)-8-fluoro-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo



Parte A. 3-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-metilhept-2-enoato de etilo

35 A una solución de 4-bromo-2-fluoroanilina (9,22 g, 48,5 mmol) y 6-metil-3-oxoheptanoato de etilo (9,037 g, 48,5 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadió ácido acético (1,389 ml, 24,26 mmol) y tamices moleculares 4 Å (9 g). La mezcla se calentó a 85 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 % - 50 % en hexanos) para proporcionar 3-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-6-metilhept-2-enoato de etilo (9 g, 25,1 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM (IEN) *m/e* 358,00 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrFNO<sub>2</sub>, 358,07]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 2,34 min, 2,63 min (isómeros E y Z).

Parte B. 6-bromo-8-fluoro-2-isopentilquinolin-4(1*H*)-ona

45 Una mezcla de éter de fenilo (40 ml) y 3-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-6-metilhept-2-enoato de etilo (9 g, 25,1 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 ml se calentó a 250 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un matraz más grande que contenía hexanos (200 ml), precalentado a 40 °C. La mezcla se agitó durante 30 min y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-8-fluoro-2-isopentilquinolin-4(1*H*)-ona (9,99 g, 20,47 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un aceite. CLEM (IEN) *m/e* 312,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrFNO, 312,0]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,69 min.

Parte C. 8-fluoro-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4(1H)-ona

Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 31, parte D, usando 6-bromo-8-fluoro-2-isopentilquinolin-4(1H)-ona (0,660 g, 2,114 mmol) y ácido 4-piridilborónico (0,390 g, 3,17 mmol) para proporcionar 8-fluoro-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4(1H)-ona (0,370 g, 1,192 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido. CLEM (IEN) *m/e* 311,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>2</sub>O, 311,2]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,51 min.

Parte D. 4-bromo-8-fluoro-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina

Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 37, parte A, usando 8-fluoro-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4(1H)-ona (1,162 g, 3,74 mmol). El residuo se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice (fase móvil metanol al 2 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 4-bromo-8-fluoro-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina (0,441 g, 1,181 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja. CLEM (IEN) *m/e* 373,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrFN<sub>2</sub>, 373,1]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 2,32 min.

Parte E. 8-fluoro-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo

Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 37, parte F, usando 4-bromo-8-fluoro-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina (0,441 g, 1,181 mmol). El producto en bruto se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice (metanol al 3 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 8-fluoro-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (0,179 g, 0,560 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido. CLEM (IEN) *m/e* 320,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>, 320,2]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 2,12 min.

Parte F. 2-(1-bromo-3-metilbutil)-8-fluoro-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo

Preparado de forma similar a la descrita en el ejemplo 37, parte B, usando 8-fluoro-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (0,179 g, 0,560 mmol). El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (fase móvil metanol al 2 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 2-(1-bromo-3-metilbutil)-8-fluoro-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (0,082 g, 0,206 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de un aceite. CLEM (IEN) *m/e* 398,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrFN<sub>3</sub>, 398,1]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 2,20 min.

Parte G. 2-(1-azido-3-metilbutil)-8-fluoro-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo

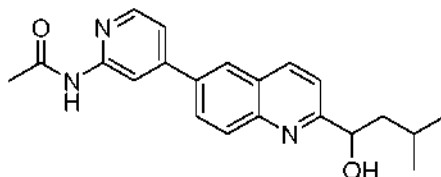
Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 37, parte C usando 2-(1-bromo-3-metilbutil)-8-fluoro-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (0,082 g, 0,206 mmol) para proporcionar 2-(1-azido-3-metilbutil)-8-fluoro-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (0,093 g, 0,145 mmol, 70 % de rendimiento). El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación. CLEM (IEN) *m/e* 361,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>6</sub>, 361,2]; tiempo de retención de CL/EM (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,88 min.

Parte H. 2-(1-amino-3-metilbutil)-8-fluoro-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo

Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 37, parte D, usando 2-(1-azido-3-metilbutil)-8-fluoro-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (0,093 g, 0,258 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico 10 mM en agua y acetonitrilo) para proporcionar 2-(1-amino-3-metilbutil)-8-fluoro-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo (6 mg, 0,018 mmol, 7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,73 - 8,74 (m, 2H) 8,32 - 8,33 (m, 1H) 8,23 (s, 1H) 8,13 - 8,16 (m, 1H) 7,93 - 7,94 (m, 2H) 4,45-4,49 (m, 1H) 1,67 - 1,84 (m, 3H) 1,01 - 1,05 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 335,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>, 335,2]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,58 min; tiempo de retención de HPLC (método E): *t<sub>R</sub>* = 8,71 min; tiempo de retención de HPLC (método F): *t<sub>R</sub>* = 9,24 min.

**Ejemplo 45**

*N*-(4-(2-(1-hidroxi-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida



Parte A. 1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutan-1-ol

A una solución en agitación de 6-bromoquinolin-2-carbaldehído (preparada como se describe en el ejemplo 25, parte A) (1 g, 4,24 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) a -40 °C se le añadió bromuro de isobutilmagnesio, 2 M en éter dietílico



(4,23 ml, 8,47 mmol) gota a gota. Después, la mezcla se agitó durante 3 h a  $-40^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1-(6-bromoquinolin-2-il)-3-metilbutan-1-ol (300 mg, 1,04 mmol, 24 % de rendimiento).

5 CLEM (IEN)  $m/e$  294,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrNO}$ , 294,1]; tiempo de retención de CL/EM (método A):  $t_R$  = 2,08 min.

Parte B. 3-metil-1-(6-(trimetilestannil)quinolin-2-il)butan-1-ol

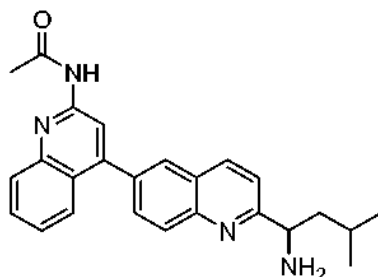
10 Preparación como se describe en el ejemplo 25, parte D, usando 1-(6-bromonaftalen-2-il)-3-metilbutan-1-ol (0,2 g, 0,682 mmol) para proporcionar 3-metil-1-(6-(trimetilestannil)quinolin-2-il)butan-1-ol (160 mg, 0,424 mmol, 62 % de rendimiento). CLEM (IEN)  $m/e$  380,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NOSn}$ , 380,1]; tiempo de retención de CL/EM (método A):  $t_R$  = 2,49 min.

15 Parte C. *N*-(4-(2-(1-hidroxi-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida

A la solución en agitación de 3-metil-1-(6-(trimetilestannil)naftalen-2-il)butan-1-ol (0,080 g, 0,212 mmol) y (4-bromopiridin-2-il)acetamida (0,046 g, 0,212 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (0,103 g, 0,318 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,019 g, 0,021 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,088 g, 0,636 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min., después se calentó a  $95^{\circ}\text{C}$  durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (TFA 0,1 % en agua y acetonitrilo) para proporcionar *N*-(4-(2-(1-hidroxi-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida, TFA (9 mg, 0,026 mmol, 12 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8,98 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H) 8,65 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H) 8,40 - 8,49 (m, 3H) 8,30 (s, 1H) 8,04 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H) 7,77 - 7,79 (m, 1H) 5,21 - 5,24 (m, 1H) 2,31 (s, 3H) 2,01 - 2,04 (m, 1H) 1,80-1,87 (m, 1H) 1,69-1,75 (m, 1H) 1,00-1,12 (m, 6H); CLEM (IEN)  $m/e$  350,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ , 350,2]; tiempo de retención de CL/EM (método A):  $t_R$  = 1,62 min; tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 11,25 min.

#### Ejemplo 46

30 *N*-(2'-(1-amino-3-metilbutil)-4,6'-biquinolin-2-il)acetamida



35 Parte A. 2-aminoquinolin-4-ol

A una solución en agitación de anilina (1 g, 10,74 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se le añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (1,677 g, 10,74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min, tiempo durante el cual se formó un sólido de color blanco. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó a alto vacío para eliminar los volátiles. Después se calentó el sólido a  $260^{\circ}\text{C}$  durante 5 min y se trató con 2-cianoacetato de etilo (0,607 g, 5,37 mmol) gota a gota a la misma temperatura. Se continuó el calentamiento a  $260^{\circ}\text{C}$  durante otros 90 min, tiempo durante el cual la mezcla de reacción se volvió de color naranja. Después se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se trató con  $\text{CHCl}_3$  (20 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 12 h para disolver cualquier resto. Se añadieron en secuencia agua (30 ml), etanol (10 ml), solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1 h. El sólido obtenido se recogió por filtración al vacío y se secó a presión reducida para proporcionar 2-aminoquinolin-4-ol (1 g, 5,49 mmol, 51 % de rendimiento). CLEM (IEN)  $m/e$  159,2 [(M-H)<sup>-</sup>, calc. para  $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}$ , 159,1]; tiempo de retención de CL/EM (método E):  $t_R$  = 0,89 min.

Parte B. 4-bromoquinolin-2-amina

50 Se recogió 2-aminoquinolin-4-ol (0,7 g, 4,37 mmol) en un tubo a presión y se trató con oxibromuro de fósforo (2,51 g, 8,74 mmol) y tribromuro de fósforo (3 ml, 31,8 mmol). El tubo se tapó en atmósfera de  $\text{N}_2$  y se calentó a  $150^{\circ}\text{C}$  durante 19 h. Después se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se basificó usando  $\text{NaOH}$  ac. (2 M, 10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano (20 ml) para retirar cualquier impureza no polar y se secó a presión reducida para proporcionar un residuo de color marrón oscuro, el cual se purificó

55

mediante cromatografía en columna sobre sílice (usando un gradiente de metanol y cloroformo) para proporcionar 4-bromoquinolin-2-amina (160 mg, 0,71 mmol, 16 % de rendimiento). CLEM (IEN) *m/e* 223,0 (observado patrón de bromo) [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>2</sub>, 223,0]; tiempo de retención de CL/EM (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,14 min.

5 Parte C. *N*-(4-bromoquinolin-2-il)acetamida

A una solución de 4-bromoquinolin-2-amina (400 mg, 1,793 mmol) en DCM (4 ml) enfriado a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (211 mg, 2,69 mmol) gota a gota. Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5x3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % (10 ml), seguido de salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *N*-(4-bromoquinolin-2-il)acetamida (550 mg, 1,556 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite. CLEM (IEN) *m/e* 265,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O, 265,0]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,70 min.

15 Parte D. *N*-(2'-(1-(1,1-dimetiletilsulfínamido)-3-metilbutil)-4,6'-biquinolin-2-il)acetamida

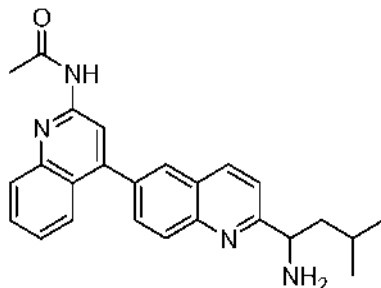
La mezcla diastereomérica se resolvió por cromatografía en columna de alúmina neutra usando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo como fase móvil (acetato de etilo y éter de petróleo, relación 8:92 a 10:90). Los diastereómeros resueltos se volvieron a enriquecer mediante HPLC prep. (acetato amónico 10 mM en agua y acetonitrilo) para proporcionar dos diastereómeros: **isómero 1**: 2-metil-*N*-(3-metil-1-(6-(trimetilestannil)quinolin-2-il)butil)propan-2-sulfínamida e **isómero 2**: 2-metil-*N*-(3-metil-1-(6-(trimetilestannil)quinolin-2-il)butil)propan-2-sulfínamida. No se determinó la estereoquímica absoluta de los isómeros.

25 Parte E. *N*-(2'-(1-(1,1-dimetiletilsulfínamido)-3-metilbutil)-4,6'-biquinolin-2-il)acetamida

A una solución en agitación de 2-metil-*N*-(3-metil-1-(6-(trimetilestannil)quinolin-2-il)butil)propan-2-sulfínamida (**isómero-1**) (100 mg, 0,208 mmol) en DMF (4 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86 mg, 0,623 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (100 mg, 0,312 mmol) y *N*-(4-bromoquinolin-2-il)acetamida (66,1 mg, 0,249 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la suspensión durante 5 min. Se añadió bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (14,58 mg, 0,021 mmol) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución durante otros 10 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (3 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3x4 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (10 ml) seguido de salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(2'-(1-(1,1-dimetiletilsulfínamido)-3-metilbutil)-[4,6'-biquinolin]-2-il)acetamida ópticamente pura (95 mg, 0,068 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un aceite. El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación. CLEM (IEN) *m/e* 503,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 503,24]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 2,08 min. No se determinó la estereoquímica absoluta.

40 Parte F. *N*-(2'-(1-amino-3-metilbutil)-4,6'-biquinolin-2-il)acetamida

Preparada como se describe en el ejemplo 25, parte F, a partir de *N*-(2'-(1-(1,1-dimetiletilsulfínamido)-3-metilbutil)-[4,6'-biquinolin]-2-il)acetamida ópticamente pura (70 mg, 0,139 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua y acetonitrilo) para proporcionar *N*-(2'-(1-amino-3-metilbutil)-[4,6'-biquinolin]-2-il)acetamida, TFA (15 mg, 0,034 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,50 - 8,55 (m, 1H), 8,30 - 8,33 (m, 2H), 8,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 1H), 4,74 - 4,78 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,93 - 2,04 (m, 2H), 1,72 - 1,75 (m, 1H), 1,06-1,10 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 399,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O, 399,2]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,70 min; tiempo de retención de HPLC (método D): *t<sub>R</sub>* = 6,60 min; tiempo de retención de HPLC (método C): *t<sub>R</sub>* = 5,80 min; HPLC quirál (método C1): *t<sub>R</sub>* = 8,34 min. No se determinó la estereoquímica absoluta.

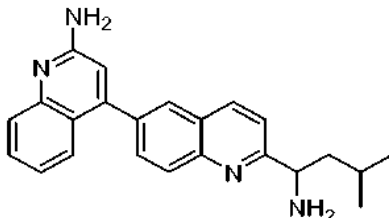
**Ejemplo 47***N*-(2'-(1-amino-3-metilbutil)-4,6'-biquinolin-2-il)acetamida

5

Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 46, partes D-F, usando 2-metil-*N*-(3-metil-1-(6-(trimetilestannil)quinolin-2-il)butil)propan-2-sulfonamida (**isómero-2**) (100 mg, 0,208 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua y acetonitrilo) para proporcionar *N*-(2'-(1-amino-3-metilbutil)-[4,6'-biquinolin]-2-il)acetamida ópticamente pura, TFA (12 mg, 0,028 mmol, 9 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,50 - 8,60 (m, 1H), 8,30 - 8,35 (m, 1H), 8,21 - 8,26 (m, 2H), 8,00 - 8,04 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 4,76-4,79 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 2H), 1,72 - 1,76 (m, 1H), 1,06-1,10 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 399,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O, 399,2]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,69 min; tiempo de retención de HPLC (método D): *t<sub>R</sub>* = 6,66 min; tiempo de retención de HPLC (método C): *t<sub>R</sub>* = 5,60 min; HPLC quiral (método B2): *t<sub>R</sub>* = 6,71 min. No se determinó la estereoquímica absoluta.

**Ejemplo 48**

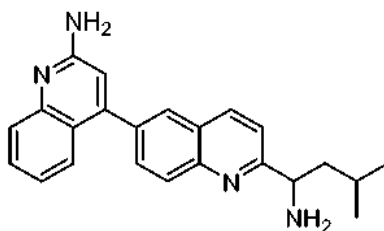
20 2'-(1-amino-3-metilbutil)-4,6'-biquinolin-2-amina



Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 46, procesando el primer isómero de elución de la etapa C para proporcionar 2'-(1-amino-3-metilbutil)-[4,6'-biquinolin]-2-amina ópticamente pura, TFA (15 mg, 0,042 mmol, 29 % de rendimiento en la etapa final) en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,54 - 8,57 (m, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,89 (m, 1H), 7,75 - 7,78 (m, 2H), 7,69 - 7,72 (m, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,91-2,01 (m, 2H), 1,70 - 1,74 (m, 1H), 1,05 - 1,09 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 357,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>, 357,20]; tiempo de retención de CL/EM (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,66 min; tiempo de retención de HPLC (método D): *t<sub>R</sub>* = 5,79 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 9,91 min; HPLC quiral (método D1): *t<sub>R</sub>* = 10,85 min. No se determinó la estereoquímica absoluta.

**Ejemplo 49**

35 2'-(1-amino-3-metilbutil)-4,6'-biquinolin-2-amina

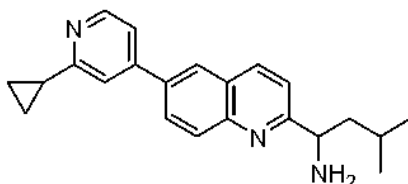


Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 46, procesando el segundo isómero de elución de la etapa C para proporcionar 2'-(1-amino-3-metilbutil)-[4,6'-biquinolin]-2-amina ópticamente pura, TFA (15 mg, 0,040 mmol, 15 %

de rendimiento en la etapa final) en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,55 - 8,60 (m, 1H) 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,99 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H) 7,85-7,90 (m, 1H) 7,70-7,80 (m, 3H) 7,51 - 7,55 (m, 1H) 7,13 (s, 1H) 4,77-4,81 (m, 1H) 1,90-2,03 (m, 2H) 1,69-1,76 (m, 1H) 1,05-1,10 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 357,2[(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>, 357,20]; tiempo de retención de CL-EM (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,64 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 9,61 min; tiempo de retención del HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 11,28 min; HPLC quiral (método B1): *t<sub>R</sub>* = 8,26 min.

### Ejemplo 50

10 1-(6-(2-ciclopropilpiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina



#### Parte A. 4-bromo-2-ciclopropilpiridina

15 A una solución de 2,4-dibromopiridina (0,500 g, 2,111 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,073 g, 0,063 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se añadió bromuro de ciclopropilcinc, 0,5 M en THF (12,66 ml, 6,33 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (fase móvil - acetato de etilo:éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-ciclopropilpiridina (100 mg, 0,51 mmol, 24 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 1,81 - 1,85 (m, 1H), 1,10 - 1,15 (m, 2H), 0,75 - 0,85 (m, 2H).

#### Parte B. N-(1-(6-(2-ciclopropilpiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

30 A una solución de 4-bromo-2-ciclopropilpiridina (100 mg, 0,505 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió 2-metil-N-(3-metil-1-(6-(trimetilestannil)quinolin-2-il)butil)propano-2-sulfinamida (219 mg, 0,454 mmol). Se añadieron bromuro de tetrabutil amonio (244 mg, 0,757 mmol) y carbonato potásico (209 mg, 1,515 mmol) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución durante 5 min. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (35,4 mg, 0,050 mmol) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar N-(1-(6-(2-ciclopropilpiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (80 mg, 0,18 mmol, 40 % de rendimiento). El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación. CLEM (IEN) *m/e* 436,2[(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>OS, 436,23]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 2,23 min.

#### Parte C. 1-(6-(2-ciclopropilpiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina

45 A una solución de N-(1-(6-(2-ciclopropilpiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (80 mg, 0,184 mmol) en diclorometano (2 ml) enfriada a 0 °C se le añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8,00 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min. después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (5 ml). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3x15 ml). La capa acuosa se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua y acetonitrilo) para proporcionar 1-(6-(2-ciclopropilpiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina, TFA (10 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,56 - 8,59 (m, 3 H), 8,33 - 8,34 (m, 2H), 8,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,27 - 2,32 (m, 1H), 1,89 - 2,00 (m, 2H), 1,69 - 1,73 (m, 1H), 1,40-1,45 (m, 2H), 1,16-1,21 (m, 2H), 0,04-0,08 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 332,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>, 332,20]; tiempo de retención de CL/EM (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,64 min; tiempo de retención de HPLC (método C): *t<sub>R</sub>* = 4,74 min; tiempo de retención de HPLC (método D): *t<sub>R</sub>* = 5,84 min.

55

*Métodos**Ensayo de cinasa AAK1*

5 Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen final del ensayo fue de 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (péptido fluoresceinado (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH<sub>2</sub> y ATP) y compuestos de prueba en tampón de ensayo (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, MgCl 10 mM, Tween-20 al 0,01 % y DTT 1,0 mM). Las reacciones se iniciaron mediante la combinación de GST-Xa-hAAK1 expresado de manera bacteriana con sustratos y compuestos de ensayo. Se incubaron las reacciones a temperatura ambiente durante 3 horas y se terminaron añadiendo 60  $\mu$ l de tampón de EDTA 35 mM a cada muestra. Las reacciones se analizaron en el dispositivo Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon mediante comparación con reacciones de control inactivadas con EDTA para inhibición al 100 % y reacciones con solo vehículo para inhibición al 0 %. La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 22  $\mu$ M; (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH<sub>2</sub>, 1,5  $\mu$ M; GST-Xa-hAAK1, 3,5 nM; y DMSO, 1,6 %. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración requerida que inhibe el 50 % de actividad de la quinasa (Cl<sub>50</sub>). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones. Los valores de la Cl<sub>50</sub> se derivaron mediante análisis por regresión no lineal.

*Ensayos basados en células HEK281*

Se cultivaron células HEK293F en medio que contenía DMEM (Gibco, n.º de cat. 11965), FBS al 10 % (SAFC Biosciences, n.º de cat. 12103C), GPS 1X (glutamina, penicilina y estreptomina). En el día uno, se sembraron las células en una placa de 10cm, de tal forma que alcanzaron una confluencia de ~80 % en el momento de la transfección. Había aproximadamente 12 millones de células en una placa de 10cm en el momento de la transfección. En el día dos, se transfectó cada placa con 48  $\mu$ g de ADN y 144  $\mu$ l de Lipofectamine 2000 (Invitrogen, n.º de cat. 11668-019). El ADN estaba formado por una mezcla (por cada placa de 10cm) que contenía 3  $\mu$ g de AAK1/HA/pIRES (humano de longitud completa, n.º de referencia del NCBI NP\_055726.2), 45  $\mu$ g de Flag/AP2MI/ADNpc (humano de longitud completa) y 1,5 ml de OPTI-MEM. Lipofectamine 2000 está formado por una mezcla (por cada placa de 10cm) que contiene 144  $\mu$ l de Lipofectamine 2000 y 1,5 ml de OPTI-MEM. Cada mezcla se transfirió a tubos individuales de 15 ml y se incubó a TA durante 5 minutos y después, se combinaron las dos mezclas a TA durante 20 minutos. Después, se aspiró el medio de crecimiento de cada placa de 10cm y se reemplazó con 10 ml de DMEM+FBS al 10 % (sin GPS). Finalmente, se añadieron 3 ml de mezcla de ADN/Lipofectamine a cada placa de 10cm y se mezcló cuidadosamente, seguido de incubación de la placa durante una noche a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %.

En el día tres, se diluyeron los compuestos en DMSO al 100 % a una concentración final de 1000X, seguido de diluciones seriadas de factor 3 hasta un total de 5 concentraciones ensayadas. Se probaron cuatro compuestos por cada placa de 10cm. Después, se pipeteó un microlitro de cada dilución de compuesto en una placa de 96 pocillos de pocillos profundos, seguido de la adición de 500  $\mu$ l de DMEM + FBS al 0,5 % en cada pocillo hasta una concentración final de 2X de cada compuesto. Las células se resuspendieron en una placa de 10cm mediante pipeteado sencillo (las células HEK293 se desprenden de la placa fácilmente en este punto) y después se transfirieron a un tubo cónico de 50 ml y se sedimentaron por centrifugación a 1000rpm durante 5 min. Después, se resuspendieron los sedimentos celulares en 2,75 ml de DMEM + FBS al 0,5 % por cada placa de 10cm y se transfirieron 100  $\mu$ l de suspensión de células en cada pocillo de una placa TC de 96 pocillos. Finalmente, se añadieron 100  $\mu$ l de compuesto diluido a 2X en DMEM + FBS al 0,5 % FBS en pocillos que contenían suspensión celular hasta una concentración final de 1X. Después, las placas se incubaron a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 % durante 3 horas, seguido de la transferencia de las suspensiones celulares de cada pocillo en tiras para PCR de 12 tubos. Las tiras para PCR se centrifugaron en un soporte para puntas a 1000rpm durante 5 minutos para sedimentar las células y después se retiró el medio pipeteando sin alterar el sedimento de células.

Para preparar el análisis por transferencia de Western, se resuspendieron los sedimentos celulares en 40 $\mu$ l de tampón de muestra LDS-PAGE 1X (Invitrogen, n.º de cat. NP0008) + fosfatasa Halt 2X y cóctel inhibidor de proteasa (Thermo Scientific, n.º de cat. 1861284), seguido de tratamiento con ultrasonidos con un emisor de ultrasonidos de micropuntas ajustado a 5 durante 8-10 segundos. Después, se añadieron cinco  $\mu$ l de Agente Reductor de Muestra NuPage 10X (con DTT 50 mM) a cada muestra, seguido de desnaturalización por calor a 70°C durante 10 min en la máquina para PCR. Se cargaron un total de 10 $\mu$ l por muestra en cada carril de un gel de 26 pocillos Criterion de Tris-glicina al 4-20 % (Biorad, n.º de cat. 345-0034) para la transferencia de fosfo-mu2 y 10 $\mu$ l por carril en un gel de 26 pocillos NuPAGE de Bis-Tris al 4-12 % (+ tampón MES) (Invitrogen, n.º de cat. WG1403BX10) para la transferencia de mu2. Para los controles, se cargaron 2ng de fosfo-mu2 o 20ng de proteínas mu2/Flag en el último pocillo de cada gel. Después de la SDS-PAGE, se transfirieron las muestras en cada gel a una membrana de PVDF usando un iBlot y se bloquearon las membranas durante una hora en TBST + leche al 5 %, seguido de lavado 3X durante 5-10 min con TBST. Los geles Criterion se sondaron con anti-fosfo-mu2 (1:5000; un anticuerpo policlonal de conejo producido por New England Peptide y purificado por afinidad en Lexicon) en TBST + BSA al 5 %, mientras que los geles NuPAGE se sondaron con anti-Flag de ratón (1:500; Sigma, n.º de cat. F1804) en TBST + leche al 5 % y estos anticuerpos primarios se incubaron durante una noche a 4 °C en un agitador.

En el día cuatro, se lavaron las transferencias de Western 3X durante 5-10 minutos con TBST, se sondaron con anti-

## ES 2 701 903 T3

- conejo-HRP (1:2000; BioRad, n.º de cat. 170-6515) o anti-ratón-HRP (1:2000; Biorad, n.º de cat. 170-6516) en TBST + leche al 5 % durante 1 hora a TA, se lavaron 3X durante 10 minutos con TBST y se revelaron con reactivo ECL (GE Healthcare, n.º de cat. RPN<sub>2</sub>132) en un dispositivo Versadoc. Finalmente, se configuró la cámara para tomar una fotografía cada 30 segundos durante 10 minutos y se almacenó la mejor imagen para cada transferencia con señal no saturada (cuando se satura la señal, las bandas se resaltarán en rojo). Se llevó a cabo un análisis de volumen en cada banda para obtener valores de densidad. Se calculó el porcentaje de inhibición para cada muestra normalizando en primer lugar a los niveles totales de expresión de Mu2 y después, se comparó con los controles del 0 % y 100 %. Después, se calcularon los valores de CI<sub>50</sub> usando el programa informático de ajuste Excel. La potencia funcional para los compuestos seleccionados se lista en la tabla 2 en forma de intervalos de CI<sub>50</sub> en donde a = 1-10 nM; b = 11-100 nM; y c = 101-2500 nM.

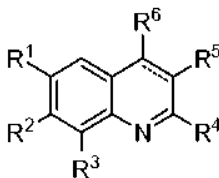
Ejemplo	CI <sub>50</sub> (nM)
1	b
2	c
3	b
4	c
5	b
6	b
7	12
8	a
9	b
10	b
11	b
12	b
13	4,1
14	c
15	c
16	b
17	c
18	c
19	c
20	b
21	b
22	c
23	c
24	c
25	a
26	b

ES 2 701 903 T3

27	c
28	b
29	a
30	c
31	b
32	c
33	a
34	a
35	b
36	a
37	a
38	b
39	54
40	c
41	c
42	b
43	b
44	b
45	b
46	c
47	1200
48	c
49	c
50	c

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:


$R^1$  se selecciona entre imidazopiridazina, isoquinolinilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirrolopiridinilo, en donde cada anillo está opcionalmente sustituido con acilamino  $C_1-C_3$ , alquilo  $C_1-C_3$ , amino, alcoxi  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , cicloalquilamino  $C_3-C_6$ , dialquilamino  $C_1-C_3$ ,  $-NHCO_2$ alquilo ( $C_1-C_3$ ) y fenilcarbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo halo o haloalquilo;


$R^2$  se selecciona entre hidrógeno, alcoxi  $C_1-C_3$  y alquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alcoxi  $C_1-C_3$ , alquilo  $C_1-C_3$ , ciano y halo;

$R^4$  se selecciona entre alquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre amino, haloalquilo, hidroxi y oxo; y cicloalquil  $C_3-C_6$ alquilo  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido con amino;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , amido, ciano y halo;

cuando  es un doble enlace,  $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, alcoxi  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$ , amido, ciano, dialquilamino  $C_1-C_6$ , halo y un anillo heteroaromático de cinco miembros; y

cuando  es un enlace sencillo,  $R^6$  es =S.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en donde  $R^3$  es halo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 en donde  $R^3$  es hidrógeno.

4. Un compuesto de la reivindicación 3 en donde  $R^2$  es alcoxi  $C_1-C_3$ .

5. Un compuesto de la reivindicación 3 en donde  $R^2$  es hidrógeno.

6. Un compuesto de la reivindicación 5 en donde  $R^5$  se selecciona entre alquilo  $C_1-C_6$ , amido, ciano y halo.

7. Un compuesto de la reivindicación 5 en donde  $R^5$  es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

2-isopentil-4-metoxi-6-(piridin-4-il)quinolina;

4-bromo-2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina;

2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolina;

2-isopentil-*N,N*-dimetil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-amina;

2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo;

(-)-(*R*)-2-(1-amino-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo;

(+)-(*S*)-2-(1-amino-3-metilbutil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo;

5-(4-bromo-2-isopentil-7-metoxiquinolin-6-il)oxazol;

2-isopentil-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo;

2-(1-amino-3-metilbutil)-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo;

(+)-2-(1-amino-3-metilbutil)-7-metoxi-6-(oxazol-5-il)quinolin-4-carbonitrilo;

2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-3-carboxamida;

2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-3-carbonitrilo;

3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butan-1-ona;

(-)-3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butan-1-amina;

(+)-3-metil-1-(6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)butan-1-amina;

(+)-1-(6-(3-metoxipiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina;

(-)-1-(6-(3-metoxipiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina;

1-(6-(3-metoxipiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina;

1-(6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina;

1-(6-(isoquinolin-6-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina;

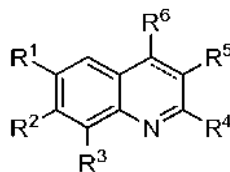


- 4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)-*N,N*-dimetilpirimidin-2-amina;  
 4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-amina;  
*N*-(4-(2-(3-metilbutanoil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida;  
 2-isopentil-6-(piridin-4-il)quinolin-4(1*H*)-tiona;  
 5 2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)butil)-6-(piridin-4-il)quinolina;  
*N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida;  
*N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-3-fluorobenzamida;  
 4-(2-(amino(ciclohexil)metil)quinolin-6-il)-*N*-(prop-1-en-2-il)piridin-2-amina;  
 10 3-metil-1-(6-(piridin-4-il)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)butan-1-amina;  
 4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)-*N*-ciclopropilpiridin-2-amina;  
 2-(amino(ciclohexil)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida;  
 2-(amino(ciclohexil)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carboxamida;  
 2-(amino(ciclohexil)metil)-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo;  
 15 *N*-(4-(2-(1-amino-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida;  
 1-(4-etil-6-(piridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina;  
 2-(1-amino-3-metilbutil)-8-fluoro-6-(piridin-4-il)quinolin-4-carbonitrilo;  
*N*-(4-(2-(1-hidroxi-3-metilbutil)quinolin-6-il)piridin-2-il)acetamida; y  
 1-(6-(2-ciclopropilpiridin-4-il)quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-amina;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Un compuesto que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 10. Un compuesto de fórmula (I)



(I),

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde:

35 R<sup>1</sup> se selecciona entre imidazopiridazina, isoquinolinilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo y quinolinilo, en donde cada anillo está opcionalmente sustituido con acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -NHCO<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y fenilcarbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo halo o haloalquilo;

R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano y halo;

40 R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre amino, haloalquilo, hidroxi y oxo; y cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con amino;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amido, ciano y halo;

cuando  es un doble enlace, R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amido, ciano, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, hidroxi y un anillo heteroaromático de cinco miembros; y

cuando  es un enlace sencillo, R<sup>6</sup> es =S

45 para su uso en el tratamiento o el manejo de una enfermedad o de un trastorno mediado por actividad de AAK1 en donde la enfermedad o el trastorno se seleccionan entre enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.

11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el dolor es dolor neuropático.

12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el dolor neuropático es fibromialgia o neuropatía periférica.