

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 525**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2015 PCT/US2015/051053**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16044787**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2015 E 15771465 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 3201185**

54 Título: **Derivados de piridinilquinolinona como inhibidores de isocitrato deshidrogenasa mutante**

30 Prioridad:

19.09.2014 US 201462053006 P
04.03.2015 US 201562128089 P
21.04.2015 US 201562150819 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2019

73 Titular/es:

FORMA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
500 Arsenal St., Suite 100
Watertown, MA 02472, US

72 Inventor/es:

ASHWELL, SUSAN;
CAMPBELL, ANN-MARIE;
CARAVELLA, JUSTIN ANDREW;
DIEBOLD, R. BRUCE;
ERICSSON, ANNA;
GUSTAFSON, GARY;
LANCIA, JR., DAVID R.;
LIN, JIAN;
LU, WEI y
WANG, ZHONGGUO

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 706 525 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridinilquinolinona como inhibidores de isocitrato deshidrogenasa mutante

5 **Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas**

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 62/053.006, presentada el 19 de septiembre de 2014 y la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 62/128,089, presentada el 4 de marzo de 2015, y la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 62/150.819, presentada el 21 de abril de 2015.

10

Campo de la invención

[0002] La presente invención está dirigida a inhibidores de proteínas de isocitrato deshidrogenasa mutantes (*mt*-IDH) con actividad neomórfica útil en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con tales proteínas IDH mutantes que incluyen trastornos y cánceres de proliferación celular. Específicamente, la invención se refiere a compuestos y composiciones que inhiben *mt*-IDH, dichos compuestos y composición para uso en métodos de tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con *mt*-IDH, y métodos de síntesis de estos compuestos.

15

20 **Antecedentes de la invención**

[0003] Isocitrato deshidrogenasas (IDHs) son enzimas que participan en el ciclo del ácido cítrico (metabolismo celular). Catalizan la descarboxilación oxidativa de isocitrato a 2-oxoglutarato (es decir, α -cetoglutarato, α -KG). Hay tres isoformas dentro de la familia IDH. IDH-1, expresada en el citoplasma y el peroxisoma, IDH-2, localizada en las mitocondrias, ambas utilizan NADP⁺ como cofactor y existen como homodímeros. IDH-3 se localiza en la matriz mitocondrial y utiliza NAD⁺ como cofactor y existe como tetrámero. Se han identificado mutaciones en IDH-1 (citósolica) e IDH-2 (mitocondrial) en diversas enfermedades o trastornos que incluyen glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores primigeniales neuroectodérmicos primordiales supratentoriales, leucemia mieloide aguda (AML), cáncer de próstata, cáncer tiroideo, cáncer de colon, condrosarcoma, colangiocarcinoma, linfoma periférico de células T y melanoma (L. Deng y otros, Trends Mol. Med., 2010, 16, 387; T. Shibata y otros, Am. J. Pathol., 2011, 117, 1395; Gaal et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; Hayden et al., Cell Cycle, 2009; Balss et al., Acta Neuropathol., 2008). Las mutaciones se han encontrado en o cerca de los residuos clave en el sitio activo: G97D, R100, R132, H133Q y A134D para IDH1, y R140 y R172 para IDH2. (Véase L. Deng et al., Nature, 2009, 462, 739; L. Sellner et al., Eur. J. Haematol., 2011, 85, 457).

20

25

30

35

40

45

[0004] Se ha demostrado que las formas mutantes de IDH-1 e IDH-2 pierden actividad de tipo salvaje, y en cambio exhiben una actividad neomorfa (también conocida como actividad de ganancia de función), de reducir el α -cetoglutarato a 2-hidroxioglutarato (2-HG). (Ver PS Ward et al., Cancer Cell, 2010, 17, 225; Zhao et al., Science 324, 261 (2009); Dang et al. Nature 462, 739 (2009)). En general, la producción de 2-HG es enantioespecífica, lo que resulta en la generación del enantiómero D (también conocido como el enantiómero R o R-2-HG). Las células normales tienen niveles basales bajos de 2-HG, mientras que las células que albergan mutaciones en IDH1 o IDH2 muestran niveles significativamente elevados de 2-HG. También se han detectado altos niveles de 2-HG en tumores que albergan las mutaciones. Por ejemplo, se han detectado niveles altos de 2-HG en el plasma de pacientes con IDH mutante que contienen AML. (Ver S. Gross et al., J. Exp. Med., 2010, 207 (2), 339). Se ha demostrado que los altos niveles de 2-HG bloquean el ADN dependiente de α -KG y las desmetilasas de histonas, y en última instancia, resultan en una desdiferenciación inadecuada de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con AML (Wang et al., Science 340, 622 (2013); Losman et al., Science 339, 1621 (2013)).

50

[0005] Además, se ha demostrado que los pacientes con enfermedad de Oiler y síndrome de Mafucci (dos trastornos raros que predisponen a tumores cartilagosos) son mosaicos somáticos para las mutaciones de IDH1 y 2 y exhiben altos niveles de D-2-HG. (Ver Amary et al., Nature Genetics, 2011 y Pansuriya et al., Nature Genetics, 2011).

50

[0006] La inhibición de *mt*-IDHs y su actividad neomórfica con inhibidores de moléculas pequeñas, por lo tanto, tiene el potencial de ser un tratamiento para los cánceres y otros trastornos de la proliferación celular.

55

Sumario de la invención

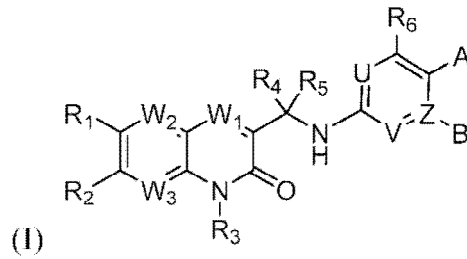
[0007] Un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I:

60

65

5

10



15

y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, hidratos, solvatos y tautómeros de los mismos, en donde:

20

cada W_1 y W_2 es independientemente CH, CF o N;

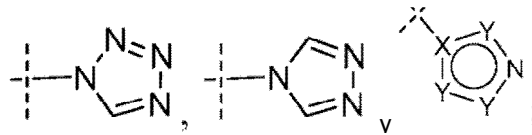
W_3 es independientemente CR_2 o N;

U y V son independientemente N, CH o CR_6 ; Z es independientemente N o C, siempre que uno y solo uno de U, V o Z sea N; y

R_1 no es H, C_1 - C_4 alquil o metoxi;

A se selecciona del grupo que consiste en H, D, halógeno, CN, -CHO, -COOH, -COOR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, R'S(O)₂-, -O(CH₂)_nC(O)R', R'S(O)-, heteroaril, -SOMe, -SO₂Me,

25

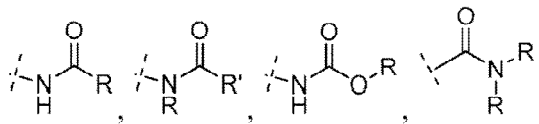


30

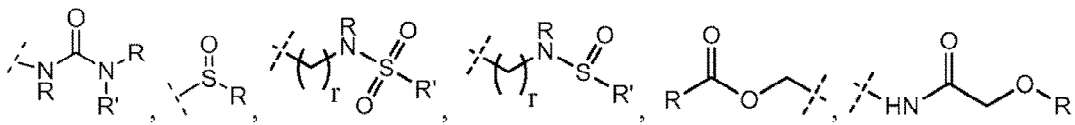
B se selecciona del grupo que consiste en nulo, H, D, R_6 , OH, NO₂, NH₂, -NR₇R₈, CN, C_1 - C_6 alquil, C_3 - C_8 cicloalquil, aril sustituido, C_1 - C_6 alcoxi, heteroaril sustituido, -O(CH₂)_nR', -(CH₂)_nC(O)NHR, -C(O)NH₂, -SR, OR, -(CHR')_nS(O)R, -(CHR')_nS(O)₂R, -COOR.

35

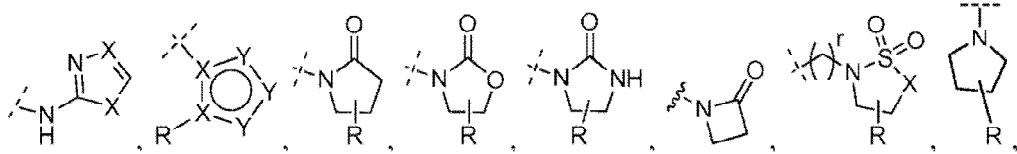
40



45

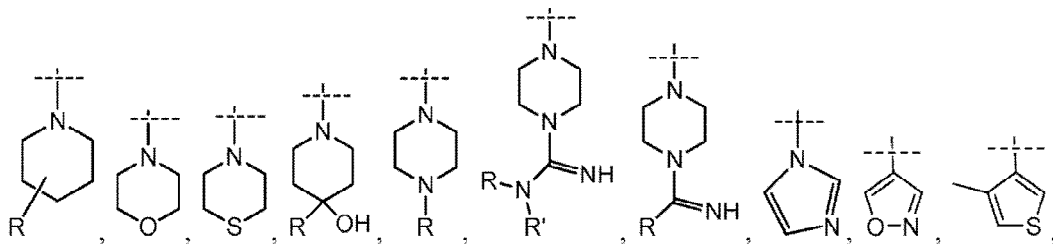


50



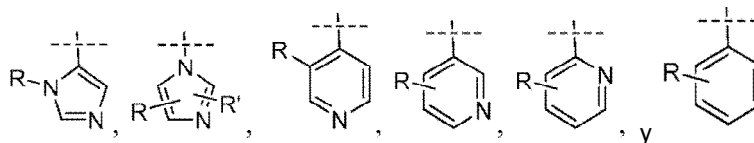
55

60



65

5



10 en donde X e Y son independientemente en cada aparición C, N, NR', S y O, siempre que el anillo que contiene X e Y no pueda tener más de átomos 4 N o NH o más de un átomo S o O, y en donde S y O no son contiguos; siempre que B sea nulo cuando Z sea N;

15 R y R' cada vez que aparecen se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, CN, -CH₂CN, halógeno, -NR₇R₈, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ alquil, R₇S(O)₂-, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, heterociclilo de 3 a 8 miembros, aril y heteroaril, en donde cada R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, halógeno, C₁-C₆ alcoxi, NH₂, R₇S(O)₂-, CN, C₃-C₈ cicloalquil, heterociclilo de 3 a 8 miembros, aril, heteroaril y R₇S(O)-;

20 R₁ es independientemente H, OH, CN, halógeno, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, heterociclilo de 3 a 8 miembros, aril, o heteroaril, en donde cada C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, heterociclil, aril o heteroaril de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido una o más veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, NH₂, CN, C₁-C₆ alquil y C₁-C₆ alcoxi;

25 R₂ es independientemente H, OH, CN, halógeno, CF₃, CHF₂, bencil, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, NH₂, -(CH₂)_nR', -O(CH₂)_nC(O)NHR', -O(CH₂)_nC(O)R', NHR₇, -N(R₇)(R₈), NHC(O)R₇, NHS(O)R₇, NHS(O)₂R₇, NHC(O)OR₇, NHC(O)NHR₇, -S(O)₂NHR₇, NHC(O)N(R₈)R₇, OCH₂R₇, CHRR' u OCHR'R₇, en donde C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquil sustituido con uno o más halógenos, heterociclilo de 3 a 8 miembros, aril, -heteroaril-C(O)NH₂, y heteroaril;

30 o R₁ y R₂ pueden combinarse para formar un C₄-C₆ cicloalquil o un heterociclilo de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S;

R₃ es H, D, C₁-C₆ alquil, o; -OH,

R₄ y R₅ son independientemente H, D, halógeno, CH₂OH, C₁-C₃ alquil o C₁-C₃ alquil sustituido con halógeno, o R₄ y R₅ cuando se combinan pueden formar un C₃-C₅ cicloalquil o C₃-C₅ heterociclilo;

35 R₆ es H, halógeno, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alquil sustituido con halógeno, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxi sustituido con uno o más halógenos, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, heterociclil, aril o heteroaril de 3 a 8 miembros;

R₇ y R₈ son independientemente H, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, heterociclil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros; o cuando se combinan, R₇ y R₈ pueden formar un anillo heterociclilo o heteroaril de 3 a 8 miembros;

40 n es 0, 1 o 2; y

r es 0, 1 o 2.

45 **[0008]** Otro aspecto de la invención se relaciona con el compuesto de Fórmula I para uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con isocitrato deshidrogenasa mutante. El método implica administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con isocitrato deshidrogenasa mutante, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

50 **[0009]** Otro aspecto de la invención se refiere al compuesto de Fórmula I para su uso en un método que inhibe isocitrato deshidrogenasa mutante. El método implica administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I.

55 **[0010]** Otro aspecto de la invención se refiere al compuesto de Fórmula I para uso en un método para reducir el alfa-cetoglutarato. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I.

[0011] Otro aspecto de la invención está dirigido a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o tensioactivo.

60 **[0012]** La presente invención proporciona además el compuesto de Fórmula I para uso en métodos de tratamiento de enfermedades y cánceres de proliferación celular que incluyen, sin limitación, glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores neuroectodérmicos prematales supratentoriales, leucemia mieloide aguda (AML) cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de colon, cáncer de colon, colangiocarcinoma, linfoma periférico de células T, melanoma, colangiocarcinoma intrahepático (IHCC), síndrome mielodisplásico (SMD), enfermedad mieloproliferativa (MPD) y otros tumores sólidos.

65

[0013] La presente invención también proporciona potentes inhibidores de *mt*-IDH con excelentes propiedades de tipo farmacológico para los cánceres y otros trastornos de la proliferación celular. Los inhibidores de la presente invención pueden dirigirse a IDH1 o IDH2 mutados.

5 [0014] La presente invención proporciona además el desarrollo de inhibidores de IDH potentes, oralmente activos y selectivos como agentes terapéuticos para diversas enfermedades o trastornos, incluidos los cánceres. La invención también proporciona dichos agentes para su uso en el tratamiento de cánceres sólidos y hematológicos para los cuales actualmente no hay terapias dirigidas disponibles para pacientes que padecen estas afecciones o trastornos.

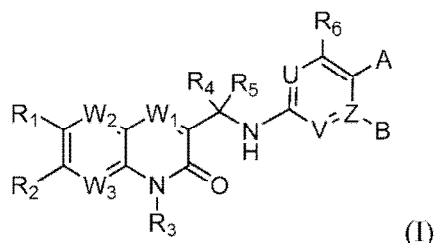
10 **Breve descripción de los dibujos de la invención.**

[0015] La Fig. 1 ilustra un gráfico que muestra la potencia de los inhibidores de IDH1 en el ensayo enzimático IDH1-R132H utilizando los compuestos I-4, I-13, I-34 e I-40.

15 **Descripción detallada de la invención**

[0016] Las mutaciones IDH1 o IDH2 son un objetivo validado genéticamente en muchos cánceres sólidos y hematológicos, pero actualmente no hay terapias dirigidas disponibles para pacientes que necesitan tratamiento para afecciones específicas asociadas con la actividad *mt*-IDH. La IDH no mutante (por ejemplo, de tipo salvaje) cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato a α -cetoglutarato, reduciendo así NAD^+ (NADP^+) a NADH (NADPH) (WO 2013/102431 a Cianchetta et al., incorporada aquí como referencia en su totalidad). Las mutaciones de IDH presentes en ciertas células cancerosas dan como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato ($\text{R}(-)$ -2-hidroxisuccinato (2HG)). 2HG no está formado por IDH de tipo salvaje. La producción de 2HG contribuye a la formación y progresión del cáncer (Dang, L et al., Nature, 2009, 462: 739-44). La presente invención proporciona inhibidores de *mt*-IDH y medidas profilácticas para reducir la formación y progresión de 2HG en las células.

[0017] En un primer aspecto de la invención, se describen los compuestos de Fórmula I:



40 y sus sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, hidratos, solvatos y tautómeros, en los que A, B, U, V, Z, W_1 , W_2 , W_3 y R_1 - R_6 son como se describió anteriormente.

[0018] Los detalles de la invención se exponen en la siguiente descripción adjunta. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica o el ensayo de la presente invención, ahora se describen métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Definiciones

55 [0019] Los artículos "un" y "una" se utilizan en esta descripción para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

[0020] El término "y/o" se usa en esta descripción para significar "y" u "o" a menos que se indique lo contrario.

60 [0021] Se entiende que el término "opcionalmente sustituido" significa que un resto químico dado (por ejemplo, un grupo alquil) puede (pero no se requiere que) estar unido a otros sustituyentes (por ejemplo, heteroátomos). Por ejemplo, un grupo alquil que está opcionalmente sustituido puede ser una cadena alquil completamente saturada (es decir, un hidrocarburo puro). Alternativamente, el mismo grupo alquil opcionalmente sustituido puede tener sustituyentes diferentes de hidrógeno. Por ejemplo, puede, en cualquier punto a lo largo de la cadena, estar unido a un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o cualquier otro sustituyente descrito en el presente documento. Por lo tanto, el término "opcionalmente sustituido" significa que un resto químico dado tiene el potencial de contener otros

grupos funcionales, pero no tiene necesariamente otros grupos funcionales. Los sustituyentes adecuados utilizados en la sustitución opcional de los grupos descritos incluyen, sin limitación, halógeno, oxo, CN, -COOH, -CH₂CN, -O-C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alquil, alqueniil -OC₁-C₆, -CO₁-C₆ alquiniil, C₁-C₆ alqueniil, C₁-C₆ alquiniil, -OH, -O-P(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆ alquil, -C(O)C₁-C₆ alquil, -OC(O)OC₁-C₆ alquil, NH₂, NH(C₁-C₆ alquil), N(C₁-C₆ alquil)₂, -NHC(O)C₁-C₆ alquil, -C(O)NHC₁-C₆alquil, -S(O)₂-C₁-C₆alquil, -S(O)NHC₁-C₆alquil, y S(O)N(C₁-C₆alquil)₂

[0022] A menos que se defina específicamente de otra manera, el término "aril" se refiere a grupos de hidrocarburos aromáticos cíclicos que tienen 1 a 2 anillos aromáticos, incluidos grupos monocíclicos o bicíclicos, tales como fenil, bifenil o naftilo. Cuando contienen dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo aril pueden unirse en un solo punto (por ejemplo, bifenil) o fusionarse (por ejemplo, naftilo). El grupo aril puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, -H, -halógeno, -O-C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alquil, -OC₁-C₆ alqueniil, -OC₁-C₆ alquiniil, -C₁-C₆ alqueniil, -C₁-C₆ alquiniil, -OH, -O-P(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆ alquil, -C(O)C₁-C₆ alquil, -OC(O)C₁-C₆ alquil, NH₂, NH(C₁-C₆ alquil), N(C₁-C₆ alquil)₂, -S(O)₂-C₁-C₆ alquil, -S(O)NHC₁-C₆ alquil, y S(O)N(C₁-C₆ alquil)₂. Los sustituyentes pueden ser sustituidos opcionalmente. Además, cuando contienen dos anillos fusionados, los grupos aril aquí definidos pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente saturado. Los sistemas de anillos ejemplares de estos grupos aril incluyen indanil, indenil, tetrahidronaftalenilo y tetrahidrobenzoantenulenilo.

[0023] A menos que se defina específicamente de otra manera, "heteroaril" significa un radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 10 átomos del anillo o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos del anillo seleccionados de N, O o S, siendo los átomos restantes del anillo C. Heteroaril como se define aquí también significa un grupo heteroaromático bicíclico en el que el heteroátomo se selecciona entre N, O o S. El radical aromático está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en este documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furil, tienil, pirrolil, piridil, pirazolil, pirimidinil, imidazolil, pirazinil, indolil, tiofen-2-il, quinolil, benzopiraniil, tiazolil y derivados de los mismos. Además, cuando contienen dos anillos fusionados, los grupos aril aquí definidos pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente saturado. Los sistemas de anillos ejemplares de estos grupos heteroaril incluyen indolinil, indolinonil, dihidrobenzotiofenil, dihidrobenzofurano, cromaniil, tiocromaniil, tetrahidroquinolinil, dihidrobenzotiazina y dihidrobenzoxanil.

[0024] Halógeno o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

[0025] Alquil se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo C₁-C₆ alquil incluye, pero no se limita a, metil, etil, propil, butil, pentil, hexil, isopropil, isobutil, sec-butil, *terc*-butil, isopentil, neopentilo e isohexilo.

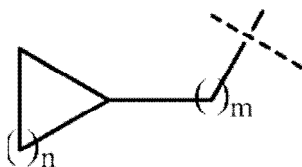
[0026] "Alcoxi" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono que contiene un "O" terminal en la cadena. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, *t*-butoxi o pentoxi.

[0027] "Alqueniil" se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo "alqueniil" contiene al menos un doble enlace en la cadena. Los ejemplos de grupos alqueniil incluyen etenil, propenil, n-butenil, iso-butenil, pentenil o hexenil.

[0028] "Alquiniil" se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo "alquiniil" contiene al menos un triple enlace en la cadena. Los ejemplos de grupos alqueniil incluyen etinil, propargil, n-butenil, iso-butenil, pentinilo o hexinilo.

[0029] "Cicloalquil" significa anillos de carbono saturados monocíclicos que contienen 3-18 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquil incluyen, sin limitaciones, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptanil, ciclooctanil, norborano, norborenil, biciclo[2,2,2]octanil, o biciclo[2,2,2]octenilo.

[0030] "Cicloalquilalquil" significa anillos de carbono saturados monocíclicos que contienen 3-18 átomos de carbono sustituidos además con grupos C₁-C₆ alquil. En general, los grupos cicloalquilalquil descritos en este documento muestran la siguiente fórmula



donde m es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de 1 a 16.

[0031] Los anillos monocíclicos "heterociclilo" o "heterocicloalquil" que contienen carbono y heteroátomos tomados de oxígeno, nitrógeno o azufre y en los que no hay electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre el anillo de carbono o los heteroátomos; los anillos heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, oxetanil, azetadinil, tetrahidrofuranil, pirrolidinil, oxazolinil, oxazolidinil, tiazolinil, tiazolidinil, piranil, tiopiranil, tetrahidropiranil, dioxalinil, piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiomorfolinil S-óxido, tiomorfolinil S-dióxido, piperazinil, azepinil, oxepinyl, diazepinil, tropanil, and homotropamil. De acuerdo con la presente invención, heterociclilo de 3 a 8 miembros se refiere a estructuras de anillos no aromáticos saturados o parcialmente saturados que contienen entre 3 y 8 átomos en los cuales hay al menos un grupo de átomos seleccionados del grupo N, O o S.

[0032] El término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y un disolvente. Dichos disolventes para los fines de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, MeOH, EtOH y AcOH. Los solvatos en los que el agua es la molécula solvente se denominan típicamente hidratos. Los hidratos incluyen composiciones que contienen cantidades estequiométricas de agua, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

[0033] El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero que difieren en sus propiedades físicas y/o químicas. La diferencia estructural puede estar en la constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada (estereoisómeros). Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales.

[0034] La descripción también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto descrito y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las "sales farmacéuticamente aceptables" representativas incluyen, por ejemplo, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como el acetato, amsonato (4,4-diaminostilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavularia, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicollilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocioruro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenesulfonato, salicilato, stearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teocilato, tosilato, trietioduro, and sales de valerato.

[0035] Un "paciente" o "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, como un mono, chimpancé, babuino o rhesus.

[0036] Una "cantidad efectiva" cuando se usa en relación con un compuesto es una cantidad efectiva para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto como se describe en el presente documento.

[0037] El término "portador", como se usa en esta descripción, abarca portadores, excipientes y diluyentes y significa un material, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación, involucrado en transportar o transportar un agente farmacéutico de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo de un sujeto.

[0038] El término "tratar" con respecto a un sujeto, se refiere a mejorar al menos un síntoma del trastorno del sujeto. El tratamiento incluye curar, mejorar, o al menos parcialmente mejorar el trastorno.

[0039] El término "trastorno" se usa en esta descripción para significar, y se usa indistintamente con, los términos enfermedad, afección o enfermedad, a menos que se indique lo contrario.

[0040] El término "administrar", "administrado" o "administración" tal como se usa en esta descripción se refiere a administrar directamente un compuesto descrito o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto descrito o una composición a un sujeto, o administrar un derivado de profármaco o análogo del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición para el sujeto, que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

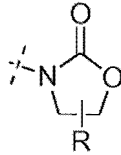
[0041] El término "profármaco", como se usa en esta descripción, significa un compuesto que se puede convertir *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) a un compuesto descrito.

[0042] En una realización de la invención, A es CN. En esta realización, B puede ser además C₁-C₆ alcoxi o C₁-C₆ alquil. En otra realización, B también puede ser metoxi. En otra realización, B es metil.

[0043] En otra realización de los compuestos de Fórmula I, U es N o V es N. En esta realización, A puede ser además CN.

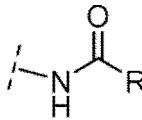
[0044] En otra realización de la invención, A es CN y B es metil.

[0045] En otra realización, de los compuestos de Fórmula I, B puede ser



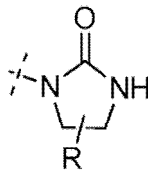
En esta realización, A también puede ser H o F.

[0046] En otra realización de los compuestos de Fórmula I, B es



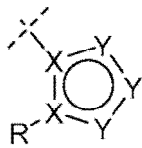
En esta realización, A también puede ser H o F. En esta realización, R también puede ser metil, etil o ciclopropilo.

[0047] En otra realización de los compuestos de Fórmula I, B es



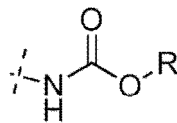
En esta realización, A también puede ser H o F. En esta realización, R también puede ser metil, etil, ciclopropilo.

[0048] En otra realización de la invención, B puede ser



En esta realización, A también puede ser H o F.

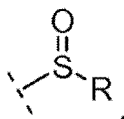
[0049] Otra realización más de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en la que B es



Esta realización también proporciona opcionalmente compuestos de Fórmula I en la que A es H o F.

[0050] En otra realización de los compuestos de Fórmula I, B es

5

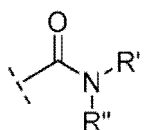


Esta realización puede proporcionar además compuestos de Fórmula I en la que A es H o F.

10

[0051] En otra realización de la invención, B es

15



En esta realización, A también puede ser H o F.

[0052] En otras realizaciones de la invención, se describen los compuestos de Fórmula I en los que A es H o F.

[0053] Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en la que R₄ y R₅ son H.

25

[0054] En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R₄ es H y R₅ es metil.

[0055] En otra realización más de la invención, R₄ es H y R₅ es (S)-metil.

[0056] En otra realización, R₄ y R₅ son halógenos.

[0057] En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R₄ es F y R₅ es metil.

[0058] En otra realización, R₄ y R₅ pueden combinarse para formar un C₃-C₅ cicloalquil.

35

[0059] En una realización de los compuestos de Fórmula I, W₁, W₂ y W₃ son todos CH.

[0060] En una realización de los compuestos de Fórmula I, W₁, W₂ o W₃ son CF.

[0061] En una realización, W₁ o W₃ es CH o N.

[0062] En una realización, W₃ es CR₂.

[0063] En otra realización de la invención, R₁ puede ser halógeno. En otra realización, R₁ es cloro.

45

[0064] En una realización de la invención, R₂ puede ser H, halógeno o C₁-C₆ alcoxi. En otra realización, R₂ también puede ser C₁-C₆ alcoxi sustituido con heteroaril o heterociclilo de 3 a 8 miembros.

[0065] En otra realización, los compuestos ilustrativos de Fórmula I son:

50

6-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metoxipiridina-3-carbonitril];

6-[[[(1S)-1-(6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metoxipiridina-3-carbonitril];

55

6-[[[(1R)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metoxipiridina-3-carbonitril];

6-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];

60

6-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metilpiridina-3-carbonitril];

6-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metoxipiridina-3-carbonitril];

5-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-6-metoxipiridina-2-carbonitril];

65

6-[[[(1R)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];

- 6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ono;
- 5 6-cloro-3-[(1S)-1-[[6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ono;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[6-metil-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 10 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(4,4-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-metil-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 15 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-fluoro-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[6-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 20 6-cloro-3-[1-((4-[(4S)-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il)amino)etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-((6-[(4S)-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il)amino)etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 25 6-cloro-3-[(1R)-1-((6-[(4S)-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il)amino)etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-[[1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
- 30 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];
- 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];
- 35 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metoxipiridina-3-carbonitril];
- 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metoxipiridina-3-carbonitril];
- 40 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metilpiridina-3-carbonitril];
- 6-[[[(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];
- 6-[[1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]-2-metilpiridin-3-carbonitrilo;
- 45 6-[[1-[6-cloro-7-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];
- 6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il) ciclopropil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];
- 50 6-[[2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il) propan-2-il]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];
- 6-cloro-3-[(1S)-1-((4-[(2-idroxi)etil]amino)-6-metilpiridin-2-il)amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- N-(2-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-3-fluoropiridin-4-il]acetamida);
- 55 2-(6-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino] piridin-2-il]-1λ6,2-tiazolidina-1,1-diona);
- 6-cloro-3-[(1S)-1-((3-fluoro-4-[(2-idroxi)etil]amino)piridin-2-il)amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 60 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 65 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;

ES 2 706 525 T3

- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 5 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 10 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-(4-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 15 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(4-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 20 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoropiridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 25 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin 2-ona;
- 30 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 35 6-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];
- 6-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-4-metilpiridina-3-carbonitril];
- 40 6-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-(trifluorometil)piridina-3-carbonitril];
- 5-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-6-metoxipiridina-2-carbonitril];
- 2-cloro-6-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]piridina-3-carbonitril];
- 45 6-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridina-3-carbonitril];
- 6-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-[2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]piridina-3-carbonitril];
- 50 6-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-[metil (2-metilpropil)amino]piridina-3-carbonitril];
- 6-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxipiridina-3-carbonitril];
- 6-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]piridina-3-carbonitril];
- 55 6-cloro-3-[[3-(propan-2-il)piridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[[4,6-dimetilpiridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 60 6-cloro-3-[[4-metoxipiridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[[5-fluoropiridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 2-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]piridina-4-carbonitril];
- 65 6-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]piridina-2-carboxilato de metil];

6-cloro-3-[[4-(4-metilpiridin-2-il)amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-[[5-(5-cloropiridin-2-il)amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 5 6-cloro-3-[[2-(2-hidroxipiridin-3-il)amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 10 5-[[6-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]piridina-2-carbonitril;
 6-cloro-3-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-[[6,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]piridina-3-carbonitril;
 15 6-[[6-(metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]piridina-3-carbonitril;
 6-metoxi-3-[[4-(4-metilpiridin-2-il)amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 20 6-[[6-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
 6-[[6-(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metilpiridin-3-carbonitril; y
 6-[[6-(6-cloro-7-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metil-piridina-3-carbonitril.

25 **[0066]** En otra realización, los compuestos ilustrativos de Fórmula I incluyen:
 Metil N-(2-[[1(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-il)carbamato;
 30 2-[[1(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridina-4-carboxamida;
 6-cloro-3-[[1(1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 N-(2-[[1(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-il)acetamida;
 35 6-cloro-3-[[1(1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-[[1(1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 40 3-[[1(1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-[[1(1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 45 6-cloro-3-[[1(1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 N-(2-[[1(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-il)-N-(2-metilpropilo)metanosulfonamida;
 N-(2-[[1(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]piridin-4-il)carbamato;
 50 2-[[1(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]piridin-4-carboxamida;
 6-cloro-3-[[1(1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 55 6-cloro-3-[[1(1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 N-(2-[[1(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]piridin-4-il)acetamida;
 60 6-cloro-3-[[1(1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-[[1(1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-[[1(1S)-1-[[4-(4-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 65 3-[[1(1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-

- ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 5 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- N-(2-[[[(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]piridin-4-il]-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
- 10 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
- Metil N-(2-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-il]carbamato;
- 15 2-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-carboxamida;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-metoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-7-metoxi-3-[(1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 20 N-(2-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-il]acetamida;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-metoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-7-metoxi-3-[(1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 25 6-cloro-7-metoxi-3-[(1S)-1-[[4-(4-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 3-[(1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-7-metoxi-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 30 6-cloro-7-metoxi-3-[(1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 6-cloro-7-metoxi-3-[(1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 35 N-(2-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-il]-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
- 6-[[[(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
- 40 N-(2-[[[(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]piridin-4-il]carbamato;
- 2-[[[(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]piridina-4-carboxamida;
- 45 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 50 N-(2-[[[(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]piridin-4-il]acetamida;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 55 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(4-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 3-[(1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 60 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- N-(2-[[[(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]piridin-4-il]-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
- 65 6-[[[(1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;

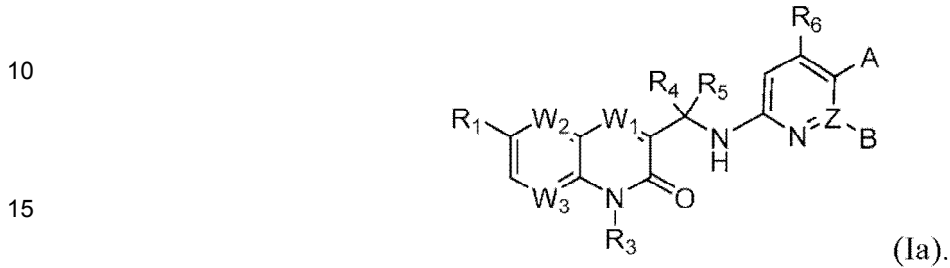
- N-(2-(((1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino)piridin-4-il)carbamato;
 2-(((1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino)piridina-4-carboxamida;
- 5 6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-(((1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-(((1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 10 N-(2-(((1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino)piridin-4-il)acetamida;
- 6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-(((1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 15 6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-(((1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-(((1S)-1-[[4-(4-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinilina-2-ona;
- 20 3-(((1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-(((1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 25 6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-(((1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- N-(2-(((1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino)piridin-4-il)-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
- 30 6-(((1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)-2-metilpiridina-3-carbonitril;
- N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)piridin-4-il)carbamato de metil;
- 35 2-(((1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)piridin-4-carboxamida;
- 6-cloro-7-fluoro-3-(((1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-7-fluoro-3-(((1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 40 N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)piridin-4-il)acetamida;
- 6-cloro-7-fluoro-3-(((1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-7-fluoro-3-(((1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 45 6-cloro-7-fluoro-3-(((1S)-1-[[4-(4-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 3-(((1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil)-6-cloro-7-fluoro-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 50 6-cloro-7-fluoro-3-(((1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 6-cloro-7-fluoro-3-(((1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 55 N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)piridin-4-il)-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
- 6-(((1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)-2-metilpiridina-3-carbonitril;
- 60 N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)piridin-4-il)carbamato de metil;
- 2-(((1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)piridin-4-carboxamida;
- 6-cloro-8-fluoro-3-(((1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 65 6-cloro-8-fluoro-3-(((1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;

ES 2 706 525 T3

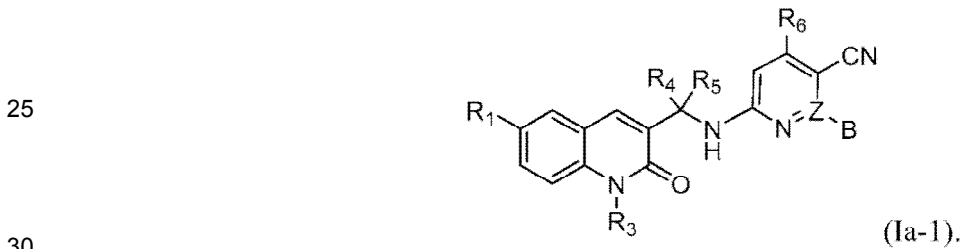
- N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)piridin-4-il)acetamida;
- 6-cloro-8-fluoro-3-(((1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 5 6-cloro-8-fluoro-3-(((1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-8-fluoro-3-(((1S)-1-[[4-(4-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 10 3-(((1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-8-fluoro-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 6-cloro-8-fluoro-3-(((1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 6-cloro-8-fluoro-3-(((1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 15 N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)piridin-4-il)-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
- 6-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino)-2-metilpiridina-3-carbonitril;
- 20 N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino)piridin-4-il)carbamato de metil;
- 2-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino)piridin-4-carboxamida;
- 25 6-cloro-3-(((1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino)piridin-4-il)acetamida;
- 30 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-2-ona;
- 35 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(4-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 3-(((1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 40 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino)piridin-4-il)-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
- 45 6-(((1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino)-2-metilpiridina-3-carbonitril;
- N-(2-(((1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino)piridin-4-il)carbamato de metil;
- 50 6-cloro-3-(((1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- N-(2-(((1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino)piridin-4-il)acetamida;
- 55 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona
- 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(4-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- 60 3-(((1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- 65 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;

N-(2-[[[(1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino]piridin-4-il)-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida; y
(S)-6-cloro-3-(1-((4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piridin-2-il)amino)etil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.

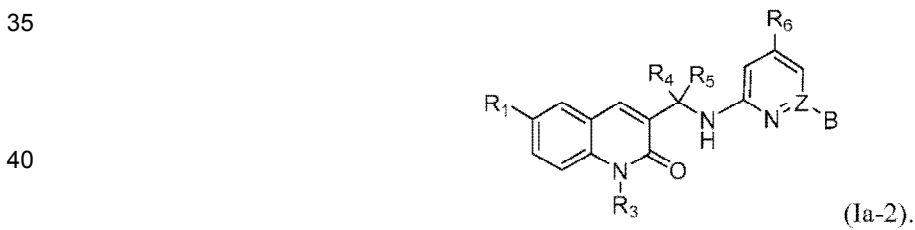
5 **[0067]** En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula la:



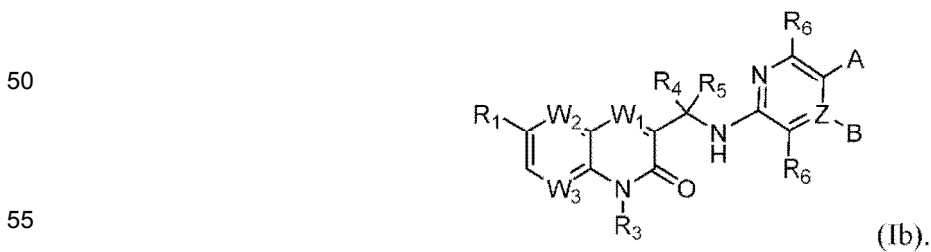
20 **[0068]** En otra realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula la-1:



35 **[0069]** En otra realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula la-2:



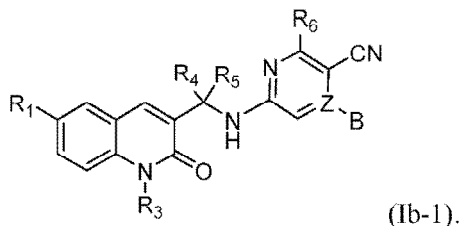
45 **[0070]** En otra realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula Ib:



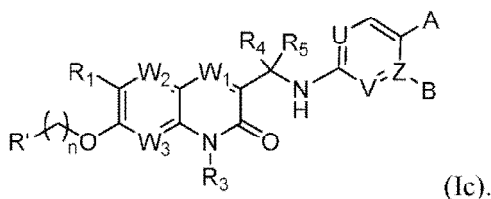
60 **[0071]** En otra realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula Ib-1:

60

65



[0072] En otra realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula Ic:



25 [0073] En otra realización de la invención, los compuestos de Fórmula I son enantiómeros. En algunas realizaciones, los compuestos son enantiómero(s). En otras realizaciones, los compuestos también pueden ser (R)-enantiómero. En otras realizaciones más, los compuestos de Fórmula I pueden ser enantiómeros (+) o (-).

30 [0074] En otra realización de la invención, los compuestos de Fórmula I contienen isótopos de átomos que forman la estructura de Fórmula I. Isótopos aquí significa, cada uno de dos o más formas del mismo elemento (por ejemplo, H- y D; ^{12}C y ^{13}C) que contienen números iguales de protones pero diferentes números de neutrones en sus núcleos, y por lo tanto difieren en la masa atómica relativa.

35 [0075] Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquil disustituido, el sustituyente cicloalquil puede tener una configuración cis o trans. Todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

Métodos de uso de los compuestos descritos

40 [0076] Se da a conocer un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con isocitrato deshidrogenasa mutante. El método implica administrar a un paciente que necesite un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con isocitrato deshidrogenasa mutante, una cantidad eficaz de las composiciones y compuestos de Fórmula I.

45 [0077] Otro aspecto de la invención se refiere al compuesto de Fórmula I para su uso en un método que inhibe isocitrato deshidrogenasa mutante. El método implica administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de las composiciones o compuestos de Fórmula I.

50 [0078] Los ejemplos de una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica son la IDH1 mutante y la IDH2 mutante. Una actividad neomórfica asociada con la IDH1 mutante y la IDH2 mutante es la capacidad para producir 2-hidroxiglutarato (actividad neomórfica 2-HG), específicamente R-2-HG (actividad neomórfica R-2-HG). Las mutaciones en IDH 1 asociadas con la actividad neomórfica 2-HG, específicamente la actividad neomórfica R-2-HG, incluyen mutaciones en los residuos 97, 100 y 132, por ejemplo, G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L y R132V. Las mutaciones en IDH2 asociadas con la neoactividad 2-HG, específicamente la actividad neomórfica R-2-HG, incluyen mutaciones en los residuos 140 y 172, por ejemplo, R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G y R172W.

55 [0079] Otro aspecto de la invención se refiere al compuesto de Fórmula I para uso en un método para reducir el alfa-cetoglutarato. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de las composiciones o compuestos de Fórmula I.

60 [0080] Un uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente invención que inhiben el *mt*-IDH es proporcionar tratamiento a pacientes o sujetos que padecen enfermedades de proliferación celular y cánceres que incluyen, sin limitación, glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores supratentoriales primordiales neuroectodérmicos, leucemia mieloide aguda (LMA), cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de colon, condrosarcoma, colangiocarcinoma, linfoma linfático de células T periféricas, melanoma, colangiocarcinoma

intrahepático (IHCC), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), y otros tumores sólidos. Los tratamientos dirigidos para estos cánceres y enfermedades de proliferación celular no están disponibles actualmente para los pacientes que padecen estas afecciones. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos agentes terapéuticos selectivos para estas condiciones.

5 **[0081]** Los compuestos descritos de la invención pueden administrarse en cantidades eficaces para tratar o prevenir un trastorno y/o prevenir el desarrollo de los mismos en sujetos.

10 **[0082]** La administración de los compuestos descritos se puede realizar a través de cualquier modo de administración para agentes terapéuticos. Estos modos incluyen la administración sistémica o local, como los modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o tópica.

15 **[0083]** Dependiendo del modo de administración previsto, las composiciones descritas pueden estar en forma de dosificación sólida, semisólida o líquida, tal como, por ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación prolongada, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, a veces en dosis unitarias y compatibles con las prácticas farmacéuticas convencionales. Del mismo modo, también se pueden administrar en forma intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, y todas ellas utilizan formas bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica.

20 **[0084]** Las composiciones farmacéuticas ilustrativas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como a) un diluyente, por ejemplo, agua purificada, aceites triglicéridos, tales como aceite vegetal hidrogenado o parcialmente hidrogenado, o mezclas de los mismos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado, como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de los mismos, ácidos grasos omega-3 o sus derivados, lactosa, dextrosa, 25 sacarosa, manitol sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; también para tabletas; c) un ligante, p. ej., silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales como la glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y 30 sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, ceras y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un desintegrante, por ejemplo, almidones, agar, metilcelulosa, bentonita, goma xantana, ácido algiico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; e) absorbente, colorante, saborizante y edulcorante; f) un emulsionante o agente dispersante, como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproyl 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutool, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que 35 mejora la absorción del compuesto tal como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400, PEG200.

40 **[0085]** Las composiciones líquidas, particularmente inyectables, pueden prepararse, por ejemplo, por disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto descrito se disuelve o se mezcla con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, agua, solución salina, acuosa, dextrosa, glicerol, etanol, y similares, para formar así una solución o suspensión isotónica inyectable. Se pueden usar proteínas tales como albúmina, partículas de 45 quilomícron o proteínas séricas para solubilizar los compuestos descritos.

45 **[0086]** Los compuestos descritos también pueden formularse como un supositorio que puede prepararse a partir de emulsiones o suspensiones grasas; utilizando polialquilenglicoles tales como propilenglicol, como vehículo.

50 **[0087]** Los compuestos descritos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas realizaciones, una película de componentes lipídicos se hidrata con una solución acuosa de medicamento para formar una capa lipídica que encapsula el medicamento, como se describe en la patente de EE.UU. Nº 5.262.564.

55 **[0088]** Los compuestos descritos también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan los compuestos descritos. Los compuestos descritos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxielaspanamidafenol o polietilenoóxido-policilina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos descritos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, polepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, 60 policianoacrilatos y reticulados. Polímeros de bloques anfipáticos de hidrogeles. En una realización, los compuestos descritos no se unen covalentemente a un polímero, por ejemplo, un polímero de ácido policarboxílico, o un poliácrilato.

65 **[0089]** La administración parenteral inyectable se usa generalmente para inyecciones subcutáneas, intramusculares o intravenosas e infusiones. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas o formas sólidas adecuadas para disolverse en líquido antes de la inyección.

[0090] Otro aspecto de la invención está dirigido a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o tensioactivo.

5 [0091] Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 90%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente el 20% del compuesto descrito en peso o volumen.

10 [0092] El régimen de dosificación que utiliza el compuesto descrito se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la condición a tratar; la vía de administración; la función renal o hepática del paciente; y el compuesto particular descrito empleado. Un médico o veterinario con experiencia ordinaria en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva del medicamento requerido para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la enfermedad.

15 [0093] Las cantidades de dosificación efectiva de los compuestos descritos, cuando se usan para los efectos indicados, varían de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5000 mg del compuesto descrito según sea necesario para tratar la afección. Las composiciones para uso *in vivo* o *in vitro* pueden contener aproximadamente 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 o 5000 mg del compuesto descrito, o, en un rango de una cantidad a otra cantidad en la lista de dosis. En una realización, las composiciones están en forma de una tableta que se puede puntuar.

20

Método de síntesis de los compuestos.

25 [0094] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una variedad de métodos, que incluyen química estándar. Las rutas sintéticas adecuadas se representan en los esquemas que se dan a continuación.

30 [0095] Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica tal como se expone en parte mediante los siguientes esquemas sintéticos. En los esquemas descritos a continuación, se entiende que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando es necesario de acuerdo con los principios generales o la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los métodos estándar de síntesis orgánica (TW Greene y PGM Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis de compuestos utilizando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los procesos de selección, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, deberán ser consistentes con la preparación de los compuestos de fórmula (I).

35

40 [0096] Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de fórmula (I). En consecuencia, la presente invención incluye ambos estereoisómeros posibles (a menos que se especifique en la síntesis) e incluye no solo compuestos racémicos, sino los enantiómeros individuales y/o diastereómeros también. Cuando se desea un compuesto como un único enantiómero o diastereómero, se puede obtener por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un producto intermedio o un material de partida puede verse afectada por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por EL Eliel, SH Wilen y LN Mander (Wiley-Interscience, 1994).

45

[0097] Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o sintetizarse usando procesos orgánicos, inorgánicos y/o enzimáticos conocidos.

50

Preparación de compuestos

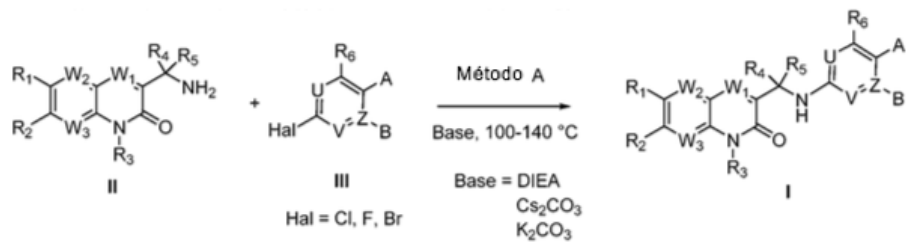
[0098] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de varias maneras bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones en los mismos, como lo aprecian los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a los métodos descritos a continuación. Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención se pueden sintetizar siguiendo los pasos descritos en los Esquemas 1-5, que comprenden diferentes secuencias de compuestos intermedios de ensamblaje II, III, IV, V, VI y VII. Los materiales de inicio están disponibles comercialmente o están hechos por procedimientos conocidos en la literatura informada o como se ilustra.

55

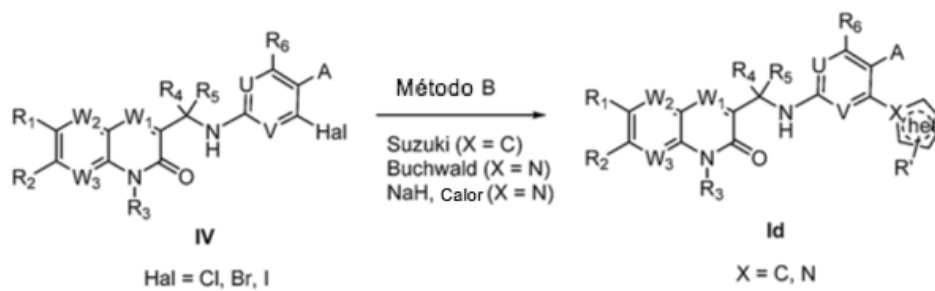
60

65

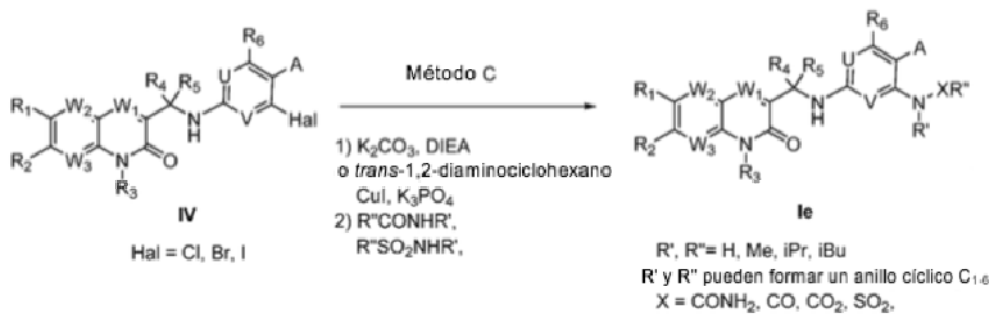
Esquema 1

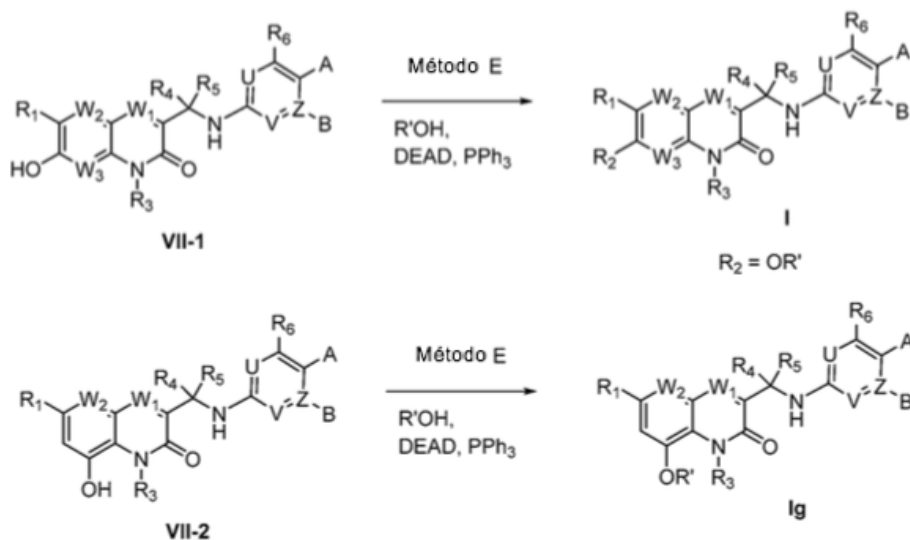


Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4**Esquema 5**

En donde A, B, R₁ - R₆, U, V, Z, W₁, W₂ y W₃ se definen en la Fórmula (I).

40 **[0099]** Las formas generales de preparar las moléculas diana I-a -I-e usando los intermedios II, III, IV, V, VI y VII se muestran en el Esquema 1-5. Desplazamiento de haluros de aril (III) con intermediarios de amina (II) en condiciones de sustitución nucleofílica estándar usando una base como N,N-diisopropiletilamina y/o carbonato de potasio, carbonato de cesio en el disolvente DMSO o DMF que proporciona los compuestos de Fórmula I (I-a). El acoplamiento de haluros de aril (IV) con aril, ácido/éster borónico heterocíclico o con 2° de amina y amida en presencia de catalizador de paladio a temperatura elevada produce el compuesto de Fórmula I (I-d). El desplazamiento de haluros de aril (IV) con amina 2°, amida o sulfonamida en presencia de una base como K₂CO₃, o CS₂CO₃ combinada con una base orgánica como DIEA o TEA a temperatura elevada también produce el compuesto de Fórmula I (I-e). La N-arilación catalizada con diamina de amida, sulfonamida, lactama y sultamo con haluros de aril (IV) usando trans-1,2-diaminociclohexano, CuI y K₃PO₄ puede producir el compuesto de Fórmula I (I-e). La aminación reductiva de aldehído (V) con amina (VI) se realiza bajo el procedimiento estándar (AcOH y NaBH(OAc)₃) para preparar el compuesto de Fórmula I (I-f). La reacción de Mitsunobu del intermedio (VII) con varios alcoholes da compuestos de fenil éter de Fórmula I (I-g). Una mezcla de enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros cis/trans resultante del proceso se puede separar en sus componentes individuales mediante una técnica de sal quirál, cromatografía usando fase normal, fase inversa o columna quirál, dependiendo de la naturaleza de la separación.

55 **[0100]** Debe entenderse que en la descripción y fórmulas mostradas anteriormente, los diversos grupos A, B, W₁, W₂, W₃, U, V, Z, R₁-R₆ y otras variables son como se definieron anteriormente, excepto que se indique lo contrario. Además, para fines sintéticos, los compuestos de los esquemas 1, 2, 3, 4 y 5 son meros representantes con radicales elegidos para ilustrar la metodología sintética general del compuesto de Fórmula I como se define aquí.

Ejemplos

60 **[0101]** La descripción se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y esquemas de síntesis, que no deben interpretarse como limitantes de esta descripción en alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en este documento. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones y que no se pretende con ello ninguna limitación del alcance de la descripción.

[0102] La **Tabla 16** proporciona la actividad de los compuestos ilustrativos de Fórmula I en los ensayos IDH1-R132H, IDH1-R132C, IDH1-MS-HTC1 16-R132H, y IDH1-MS-HTC116-R132C. **Métodos analíticos, materiales e instrumentación.**

5 **[0103]** A menos que se indique lo contrario, los reactivos y disolventes se utilizaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN) se obtuvieron en los espectrómetros Bruker o Varian a 300 MHz. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J, se informan en Hertz. El tetrametilsilano (TMS) se utilizó como un estándar interno. Los espectros de masas se recogieron utilizando un Waters ZQ Single Quad Mass Spectrometer (ionización por electropulverización de iones (eSI)). Los análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se obtuvieron utilizando una columna XBridge Phenyl o C18 (5 μ m, 50x4,6 mm, 150x4,6 mm o 250x4,6 mm) con detección UV (Waters 996 PDA) a 254 nm o 223 nm usando una programa de gradiente de solvente estándar (Método 1-4).

15 **Método 1 de LCMS (ESI, método de 4 min):**

Instrumentos:

[0104]

20 HPLC: Waters HT2790 Alliance MS: Waters ZQ Single Quad Mass Spectrometer
UV: Waters 996 PDA

Condiciones:

25 **[0105]**

30	Fase móvil A	95% de agua/5% de metanol con 0,1% de ácido fórmico
	Fase móvil B (B)	95% de metanol/5% de agua con 0,1% de ácido fórmico
	Columna	XBridge Phenyl o C18, 5 μ m 4,6 x 50 mm
	Temperatura de la columna	Ambiente
	Gradiente LC	Lineal 5-95% B en 2,5 min, mantenga 95% B a 3,5 min
	Caudal de LC	3 ml/min
	Longitud de onda UV	220 nm y 254 nm
35	Modo de ionización	Ionización por electropulverización; positivo negativo

Método 2 de LCMS (ESI, método de 10 min):

Instrumentos:

40 **[0106]**

HPLC: Waters HT2790 Alliance MS: Waters ZQ Single Quad Mass Spectrometer
UV: Waters 996 PDA

45 **Condiciones:**

[0107]

50	Fase móvil A (A)	95% de agua/5% de metanol con 0,1% de ácido fórmico
	Fase móvil B (B)	95% de metanol/5% de agua con 0,1% de ácido fórmico
	Columna	XBridge C18, 5 μ m 4,6 x150 mm
	Temperatura de columna	Ambiente
	Gradiente LC	Lineal 5-95% B en 5,5 min, mantenga 95% B a 7,5 min
	Caudal LC	1,2 mL/min
55	Longitud de onda UV	220 nm y 254 nm
	Modo de ionización	Ionización por electropulverización; positivo/negativo

Método 3 de LCMS: (APCI, 20 min)

60 **Instrumentos y condiciones:**

HPLC-Agilent 1100 series.

[0108]

65 Column: Agela Technologies Durashell C18, 3 μ m, 4,6 x 50 mm,).

Fase móvil A: ACN + 0,1 % TFA.
Fase móvil B: Water + 0,1 % TFA.

5	Gradiente:	Tiempo (min)	%B
		00	95
		15	05
		18	05
		20	95

10 Velocidad de flujo: 1 ml/min.
Temperatura de la columna: ambiente.
Detector: 254 nm.

Método 4 de LCMS (ESI, método de 2,5 min):

15 **Instrumentos y condiciones:**

[0109]

20	HPLC: Waters Acquity Binary Solvente Manager	MS: Waters ZQ Mass Detector
	UV: Waters Acquity PDA	
25	Fase móvil A (A) 10 mM.	95% de agua/5% de acetonitril con 0,1% de ácido fórmico en formato de amonio
	Fase móvil B (B)	95% de acetonitril/5% de agua con 0,09% de ácido fórmico.
	Columna	Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm
	Temperatura de la columna	35°C
	Gradiente LC	5-100% de B en 2,0 min, mantenga el 100% de B en 2,2 min
30	Caudal LC	0,6 ml/min
	Longitud de onda UV	220 nm y 254 nm
	Modo de ionización	Ionización por electropulverización; positivo/negativo

Las abreviaturas utilizadas en los siguientes ejemplos y en otros lugares son:

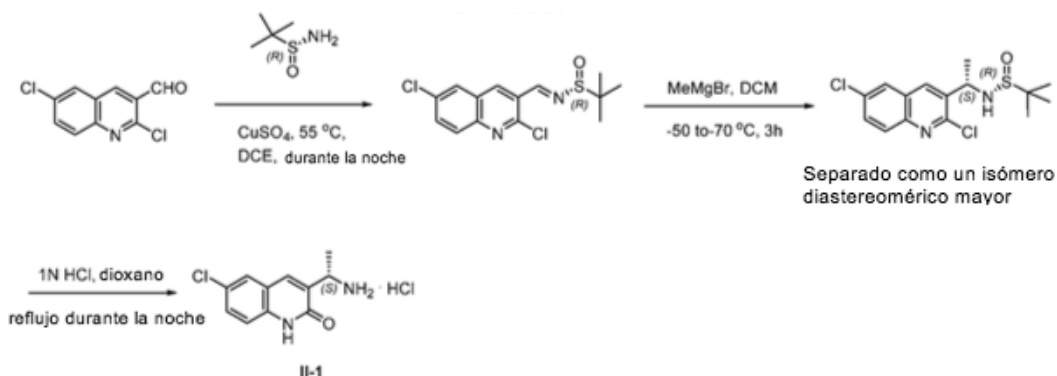
35 **[0110]**

	AC ₂ O	anhídrido acético
	ACN	Acetonitril
40	BOP	4-(3-(piridin-3-ilmetil)ureido)benzenosulfonato de amonio
	CDCl ₃	cloroformo deuterado
	CS ₂ CO ₃	carbonato de cesioCuSO ₄ sulfato de cobre
	δ	cambio químico
	DCM	diclorometano o cloruro de metileno
45	DCE	1,2-dicloroetano
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMA	N,N-dimetilacetamida
50	DME	dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMP	Periodinano Dess-Martin
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido deuterado
55	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDCI	Hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
	ee	exceso enantiomérico
	EtOAc	acetato de etil
60	EtOH	etanol
	¹ H RMN	resonancia magnética nuclear de protones
	HOAc	ácido acético
	HATU	Hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio
	HC1	ácido clorhídrico
65	HOBt	Hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión

	Hz	hertz
	IPA	alcohol isopropílico
	KOAc	acetato de potasio
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
5	LAH	hidruro de litio y aluminio
	LCMS	Cromatografía líquida/espectrometría de masas.
	(M + 1)	masa + 1
10	m-CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
	MeOH	metanol
	MeMgBr	bromuro de magnesio metílico
	MS	espectrometría de masas
	NaBH ₄	borohidruro de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
15	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II)
	Tetraquis paladio	Tetraquis(trifenilfosfam)paladio(0)
	Rt	tiempo de retención
	TBDMS-C1	Cloruro de <i>terc</i> -butil dimetilsililo
20	TEA	triethylamina
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno

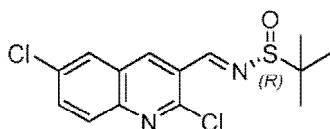
Ejemplo 1 - Intermedio II-1: Hidrocloruro de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolina-2(1H)-ona

[0111]



Paso 1: (R,E)-N-((2,6-dicloroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[0112]

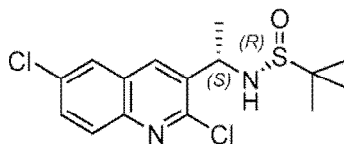


[0113] A una mezcla de 2,6-dicloroquinolina-3-carbaldehído (15,0 g, 66,37 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfitamida (8,85 g, 73,14 mmol) en 1,2-dicloroetano. (150 ml) se añadió CuSO₄ (16,0 g, 100,25 mmol). La mezcla resultante se calentó a 55°C y se agitó a 55°C durante la noche. Después de que TLC y MS mostraron una desaparición completa de los materiales de partida, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite®. La almohadilla de celite se enjuagó luego con CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ (0 a 25% de hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título, (R,E)-N-((2,6-dicloroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida, como un sólido amarillo (17,7 g, 81% de rendimiento).

Paso 2: (R)-N-((S)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[0114]

5



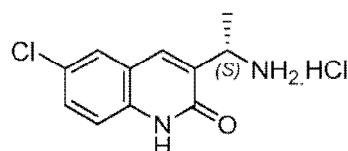
10 **[0115]** A una solución de *(R,E)*-*N*-((2,6-dicloroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (8,85 g, 26,88 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (200 ml) a -60°C se añadió gota a gota MeMgBr (solución 3M en éter dietílico, 13,5 ml, 40,54 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a aproximadamente -60 a -50°C durante 3 horas y luego se agitó a -20°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2 . Después de que la TLC y la MS mostraron una desaparición completa de los materiales de partida, se añadió NH_4Cl saturado (163 ml) a -20°C y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® (SiO_2 : columna de oro; gradiente; hexanos a 100% de EtOAc) para proporcionar el compuesto del título, *(R)*-*N*-((*S*)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida, como un sólido amarillo (5,8 g, 63% de rendimiento).

20

Paso 3: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona clorhidrato (II-1).

[0116]

25



30

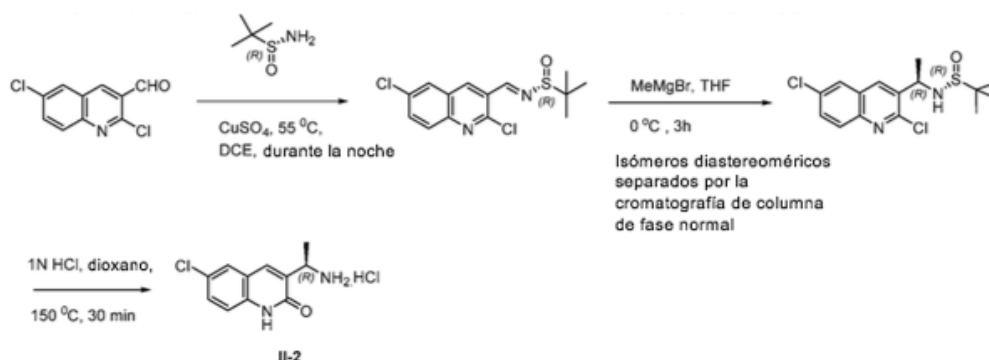
35 **[0117]** Una mezcla de *(R)*-*N*-((*S*)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (6,6 g, 19,13 mmol) en 1,4-dioxano (41 ml) y el IN HCl (41 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo resultante se disolvió en agua caliente y se liofilizó. El producto bruto se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título **II-1** en forma de un sólido amarillo (9,0 g, ee: 98,4%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,4 (*br s*, 1 H), 8,32 (*br s*, 2 H), 8,07 (*s*, 1 H), 7,85 (*d*, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,63 (*dd*, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1 H), 7,40 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,40-4,45 (*m*, 1 H), 1,53 (*d*, $J = 8,5$ Hz, 3 H). LCMS (Método 3): Ta 3,42 min, m/z 223,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

Ejemplo 2-- Intermedio 11-2: *(R)*-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona clorhidrato.

[0118]

45



50

55

Paso 1: (R)-N-((2,6-dicloroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

60

65 **[0119]** A una mezcla de 2,6-dicloroquinolina-3-carbaldehído (500 mg, 2,21 mmol) y *(R)*-2-metilpropano-2-sulfinamida (295 g, 2,43 mmol) en 1,2-dicloroetano. (15 ml) se añadió CuSO_4 (530 mg, 3,31 mmol). La mezcla resultante se calentó a 55°C y se agitó a 55°C durante 18 horas. Una vez que TLC y MS mostraron la desaparición completa de los materiales de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite®. La capa de celite se enjuagó luego con CH_2Cl_2 . El filtrado se evaporó a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® (SiO_2 ; hexanos a 60% de EtOAc/hexanos) para

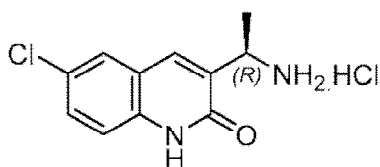
proporcionar el compuesto del título, (*R*)-*N*-((2,6-dicloroquinolina-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida, como un sólido amarillo (510 mg, 70% de rendimiento).

Paso 2: (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[0120] A 0°C se añadió gota a gota MeMgBr a una solución de (*R*)-*N*-((2,6-dicloroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (505 mg, 1,534 mmol) en THF anhidro (8 ml) (solución 3M en éter dietílico, 0,56 ml, 1,687 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas bajo una atmósfera de N₂. Después de que la CCF y la MS mostraron una desaparición completa de los materiales de partida, se añadió NH₄Cl saturado (5 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® (SiO₂; hexanos a 80% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como el isómero *R,R* como un sólido amarillo pálido (200 mg, 38%) y el isómero *R,S* como un sólido amarillo pálido (93 mg, 18% de rendimiento).

Paso 3: Hidrocloruro de (*R*)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (II-2).

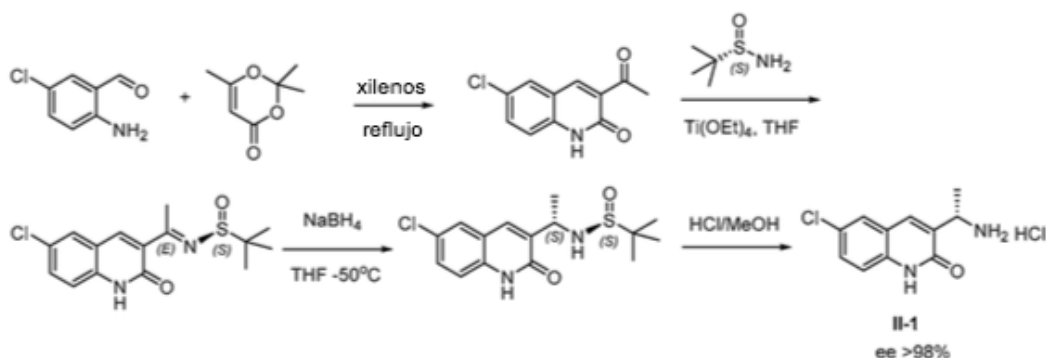
[0121]



[0122] Una mezcla de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (190 mg, 0,55 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y 1N HCl (1,1 ml, 1,1 mmol) se calentó a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en agua caliente y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título **II-2** en forma de una solución amarilla (148 mg, rendimiento cuantitativo). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,35 (*br s*, 1H), 8,28 (*br s*, 2H), 8,05 (*s*, 1H), 7,86 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (*dd*, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz, 1H), 7,40 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,40-4,45 (*m*, 1H), 1,53 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 3H). LCMS (Método 3): Ta 3,40 min, *m/z* 223,1 [M+H]⁺.

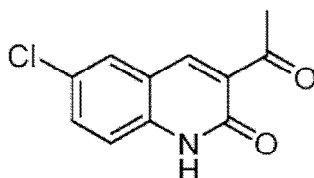
Ejemplo 3 - Un enfoque alternativo al Intermedio II-1

[0123]



Paso 1: 3-acetil-6-cloroquinolin-2(1H)-ona.

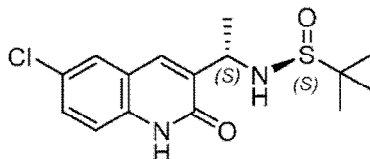
[0124]



[0125] Una mezcla de 2-amino-5-clorobenzaldehído (0,5 g, 3,21 mmol) y 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (0,594 g, 4,18 mmol) en xilenos (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con xilenos dos veces para proporcionar el compuesto del título, 3-acetil-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (330 mg, 46,3%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,22 (br, 1 H), 8,41 (s, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz, 1 H), 2,58 (s, 3 H). LCMS (Método 1): *m/z* 222,94 [M+H]⁺.

Paso 2: ((S)-N-((S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

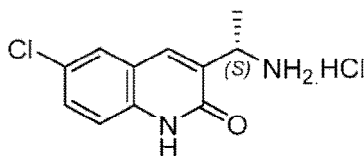
[0126]



[0127] Una mezcla de tetraetoxititanio (144 mg, 0,632 mmol), (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (38,3 mg, 0,316 mmol) y 3-acetil-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (70 mg, 0,316 mmol) en THF (20 ml) se calentó a 80°C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió NaBH₄ (59,7 mg, 1,579 mmol) a -50°C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió MeOH (2 ml) para apagar el exceso de NaBH₄ y se siguió con la adición de agua. La mezcla resultante se filtró para eliminar los sólidos y la fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en un sistema de cromatografía Biotage® utilizando una columna de SiO₂ de 25 g con gradiente de elución (20% a 100% de AcOEt/Hexanos, luego 0-5% de MeOH/DCM) para proporcionar (S)-N-((S)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (39 mg, 38% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,05 (br, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 5,76 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H), 5,37 (m, 1 H), 4,55 (m, 1 H), 1,44 (d, *J* = 6,82 Hz, 3 H), 1,18 (s, 9 H). LCMS (Método 1): Ta 2,22 min; *m/z* 327,96 [M+H]⁺.

Paso 3: Hidrocloruro de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (II-1).

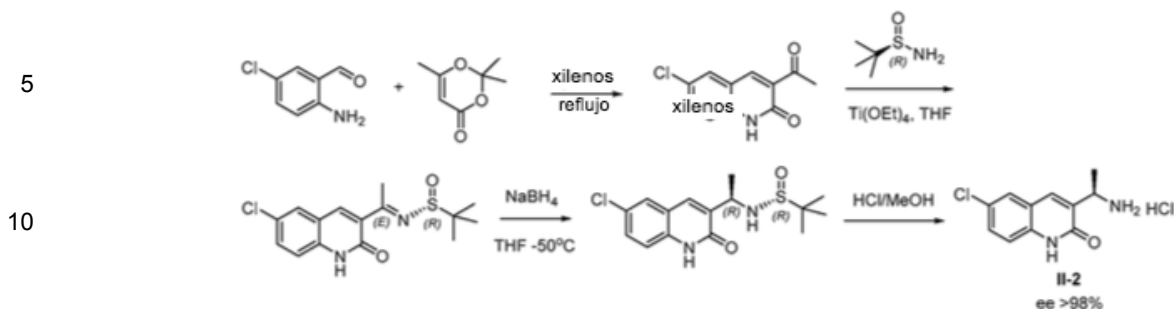
[0128]



[0129] A una solución de (S)-N-((S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (150 mg, 0,459 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió HCl (2 ml, 8,0 mmol, 4M en 1,4-dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla se le agregaron 6 ml de éter etílico y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter etílico (2 x) y luego se secó para proporcionar hidrocloruro de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (50 mg, 42% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,4 (br s, 1 H), 8,32 (br s, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,85 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,63 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,40-4,45 (m, 1 H), 1,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Ta 1,22 min, *m/z* 223,1 [M+H]⁺. La pureza del enantiómero (ee%) de II-1 (> 98%) se determinó mediante análisis por HPLC quiral.

Ejemplo 4 - Método alternativo hidrocloruro de (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (II-2).

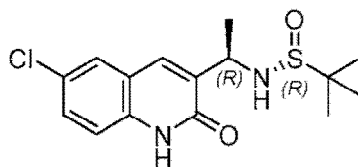
[0130]



Paso 1: ((*R*)-*N*-((*R*)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[0131]

20



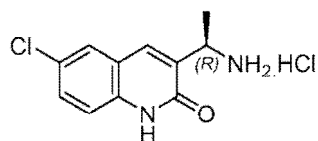
25

[0132] Una mezcla de tetraetoxititanio (412 mg, 1,805 mmol) (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (131 mg, 1,083 mmol) y 3-acetil-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (160 mg, 0,722 mmol) en THF (20 ml) se calentó a 80°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió NaBH₄ (137 mg, 3,61 mmol) -50°C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió MeOH (2 ml) para apagar el exceso de NaBH₄ y se siguió con la adición de agua. La mezcla resultante se filtró para eliminar los sólidos y la fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en un sistema de cromatografía Biotage® utilizando una columna de 25 g de SiO₂ con elución en gradiente (20 a 100% de AcOEt/Hexanos, luego 0-5% de MeOH/DCM) para proporcionar ((*R*)-*N*-((*R*)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (157 mg, 66% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 11,31 (br, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,07-7,22 (m, 2 H), 5,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 5,37 (m, 1 H), 4,55 (m, 1 H), 1,56 (d, *J* = 6,94 Hz, 3 H), 1,32 (s, 9H). LCMS (Método 1): *T*_r 2,20 min, *m/z* 327,96 [M+H]⁺.

Paso 2: Hidrocloruro de (*R*)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (II-2).

[0133]

45



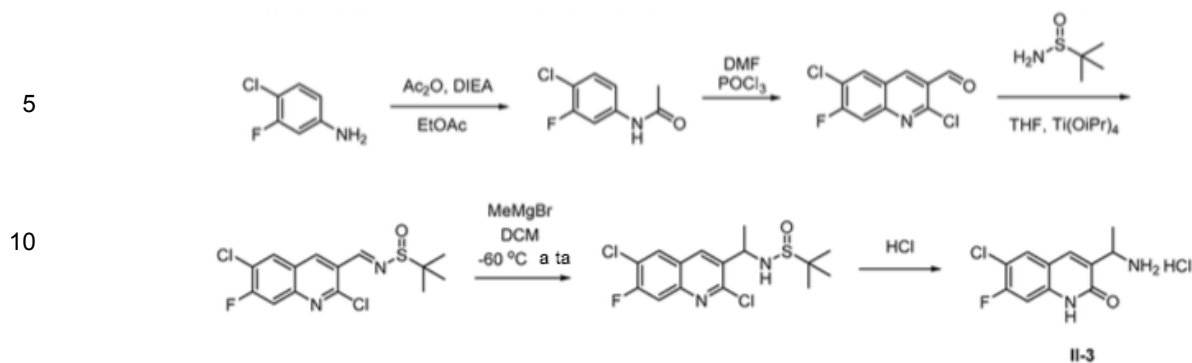
50

[0134] A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (150 mg, 0,459 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió HCl (2 ml, 8,00 mmol, 4M en 1,4-dioxano). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla se agregaron 6 ml de éter etílico y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter etílico (2 x) y luego se secó para proporcionar hidrocloruro de (*R*)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (80 mg, 67% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,32 (*br s*, 1 H), 8,34 (*br*, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,82 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J* = 8,83 Hz, 1 H), 4,40-4,45 (m, 1 H), 1,53 (d, *J* = 6,81 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): *T*_r 1,20 min, *m/z* 223,1 [M+H]⁺. La pureza del enantiómero (ee %) de II-2 (> 98%) se determinó mediante análisis de HPLC quiral.

Ejemplo 5-- Intermedio II-3: (*S*)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona.

[0135]

65

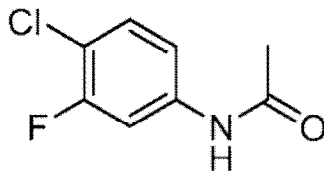


Paso 1: **N-(4-cloro-3-fluorofenil)acetamida.**

[0136]

20

25



30

35

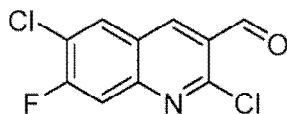
[0137] A una solución de 4-cloro-3-fluoroanilina (10,00 g, 68,7 mmol) y DIEA (13,2 mL, 76 mmol) en EtOAc (200 mL) se le añadió AC₂O (7,1 mL, 75 mmol) gota a gota. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez que LCMS indicó que la reacción se había completado, la solución se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco. LCMS y ¹H RMN son consistentes con N-(4-cloro-3-fluorofenil)acetamida (12,39 g, 66,0 mmol, 96% de rendimiento) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,26 (s, 1 H), 7,77 (dd, *J* = 12,17, 2,20 Hz, 1 H), 7,49 (dd, *J* = 8,60, 8,60 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,79, 2,35 Hz, 1 H), 2,06 (s, 3 H). LCMS (Método 1): *m/z* 188 [M+H]⁺.

40

Paso 2: **2,6-dicloro-7-fluoroquinolina-3-carbaldehído.**

[0138]

45



50

55

60

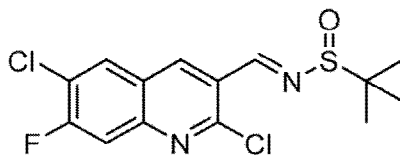
[0139] Se tapó un tubo con un septo y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DMF (9,5 ml, 123 mmol) con una jeringa y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota POCl₃ (37 ml, 397 mmol) con una jeringa (durante 25 minutos). La solución roja se dejó calentar a temperatura ambiente (durante 20 minutos), luego se eliminó el tabique y la mezcla se trató con N-(4-cloro-3-fluorofenil)acetamida (7,00 g, 37,3 mmol). El tubo se selló luego y la solución se agitó a 80°C durante la noche. La solución se pipeteó en hielo, dando como resultado la formación de un precipitado amarillo. El precipitado se recogió en un embudo Buchner y se lavó con agua (500 ml), durante el cual se disolvió la mayor parte del precipitado. La torta del filtro se secó para proporcionar 427,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. LCMS y ¹H RMN están de acuerdo con el 2,6-dicloro-7-fluoroquinolina-3-carbaldehído impuro (427,6 mg, 1,752 mmol, rendimiento del 4,70%). El material fue utilizado como es. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,36 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,67 (d, *J* = 8,21 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J* = 10,26 Hz, 1 H), 5,76 (s, 1 H). LCMS (Método 1): *m/z* 244 [M+H]⁺.

Paso 3: **N-((2,6-dicloro-7-fluoroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida.**

65

[0140]

5



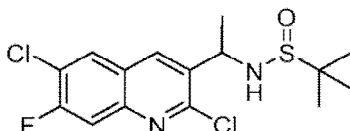
10 **[0141]** Se colocó una mezcla de 2,6-dicloro-7-fluoroquinolina-3-carbaldehído (424,4 mg, 1,739 mmol) y 2-
 15 metilpropano-2-sulfinamida (253,8 mg, 2,094 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se agregaron con
 jeringa isopropóxido de THF (4 ml) y titanio (IV) (Ti(OⁱPr)₄) (1,00 ml, 3,41 mmol) y la suspensión resultante se agitó a
 temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez que LCMS indicó que la reacción se había completado
 limpiamente. La reacción se detuvo mediante la adición gota a gota de NH₄Cl saturado acuoso (2 ml). La mezcla se
 20 trituró con EtOAc (100 ml) y el sólido se recogió en un embudo Buchner y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se
 lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 574,3 mg
 del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. LCMS y ¹H RMN son consistentes con (e)-N-((2,6-dicloro-7-
 fluoroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (574,3 mg, 1,654 mmol, 95 % de rendimiento). ¹H RMN
 (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,13 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,67 (d, *J* = 8,21 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 10,26 Hz, 1 H), 1,25
 (s, 9 H). LCMS (Método 1): *m/z* 347 [M+H]⁺.

20

Paso 4: N-(1-(2,6-dicloro-7-fluoroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida.

[0142]

25



30

35 **[0143]** Se colocó N-((2,6-dicloro-7-fluoroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (573,6 mg, 1,652 mmol)
 en un matraz de fondo redondo de 100 ml bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DCM (14 ml) y la suspensión
 resultante se enfrió en un baño de hielo seco/cloroformo (hasta aproximadamente -60°C). Luego se añadió gota a
 gota bromuro de metil magnesio (MeMgBr) (3M en éter etílico, 0,83 ml, 2,490 mmol). La reacción se agitó a -60°C
 durante varias horas, y luego a -20°C durante la noche. La mezcla se colocó en un baño de hielo y se trató gota a
 gota con agua (7 ml). La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se añadió gel de
 40 sílice a los extractos combinados y la muestra se evaporó a presión reducida. La muestra se purificó por
 cromatografía en columna en un sistema de cromatografía Biotage® MPLC (eluido con 0 a 100% de EtOAc en
 hexanos y con elución isocrática cuando se eluyeron los picos) para proporcionar 226,3 mg del compuesto del título
 en forma de un sólido de color amarillento. LCMS y ¹H RMN son consistentes con N-(1-(2,6-dicloro-7-fluoroquinolin-
 3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (226,3 mg, 0,623 mmol, 25,02% de rendimiento). ¹H RMN indica un
 45 diastereómero único. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,52 (s, 1 H), 8,47 (d, *J* = 7,92 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* =
 10,26 Hz, 1 H), 5,66 (d, *J* = 6,16 Hz, 1 H), 4,83 (q, *J* = 6,60 Hz, 1 H), 1,60 (d, *J* = 6,74 Hz, 3 H), 1,13 (s, 9 H). LCMS
 (Método 1): *m/z* 363 [M+H]⁺.

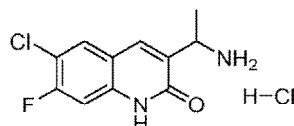
45

50

Paso 5: Hidrocloruro de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona (II-3).

[0144]

55

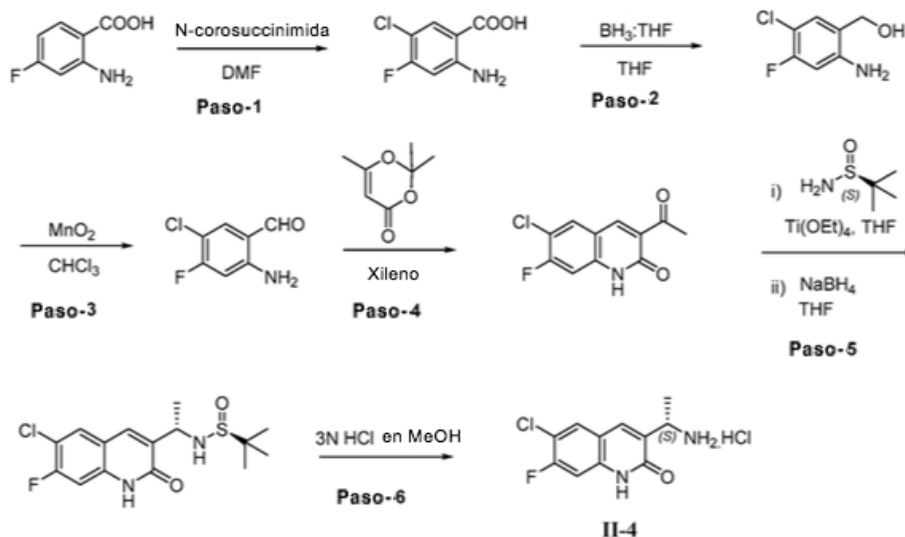


60 **[0145]** Se mezcló una muestra de N-(1-(2,6-dicloro-7-fluoroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (226,3 mg,
 0,623 mmol) con 1,4-dioxano (3,5 ml) y HCl al 3,6% (acuoso, 3,5 ml) y se agitó a 95°C durante la noche; el material
 se disolvió rápidamente después de calentarse. Una vez que la LCMS mostró que la reacción se había completado,
 la solución se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (~ 10 ml), se trató con heptano (~ 15 ml),
 y se evaporó de nuevo bajo presión reducida. El residuo resultante se trituró con Et₂O, se recogió en un embudo
 Hirsch y se lavó con Ft₂O (20 ml) para proporcionar 179,8 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.
 65 LCMS y ¹H RMN son consistentes con el hidrocloruro de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona (179,8
 mg, 0,649 mmol, 104% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,92 (d, *J* = 7,62 Hz, 1

H), 7,23 (d, $J = 9,97$ Hz, 1 H), 4,53 (q, $J = 6,84$ Hz, 1 H), 1,68 (d, $J = 6,74$ Hz, 3 H). LCMS (Método 1): m/z 241 $[M+H]^+$.

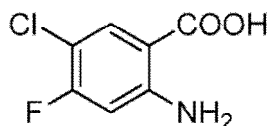
Ejemplo 6 - Intermedio II-4: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona (II-3)

[0146]



Paso 1: 2-Amino-5-cloro-4-ácido fluorobenzoico

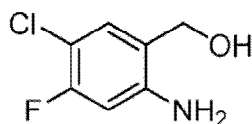
[0147]



[0148] Se disolvió 2-amino-4-ácido fluorobenzoico (50 g, 322,6 mmol) en 700 ml de DMF y se añadió en porciones N-clorosuccinimida (41 g, 305,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada para obtener el sólido. El sólido se filtró y se disolvió en EtOAc, luego se saturó. Se añadió NaCl (300 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a un sólido marrón (42 g, 69%) como producto deseado 2-amino-5-cloro-4-ácido fluorobenzoico.

Paso 2: (2-amino-5-cloro-4-fluorofenil)metanol

[0149]



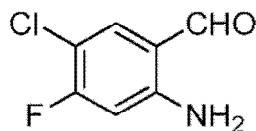
[0150] Se disolvió 2-amino-5-cloro-4-ácido fluorobenzoico (42 g, 221 mmol) en 100 ml de THF y se añadió BTH.THF (712 ml de solución 1 M en THF, 712 mmol) gota a gota durante el período de 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche (18 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo y se sentó. Se añadió solución de NaCl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se evaporó y se purificó por cromatografía flash utilizando 0-100% de hexanos/acetato de etil como eluyente para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido

marrón (17 g, 45%).

Paso 3: 2-amino-5-cloro-4-fluorobenzaldehído

5 **[0151]**

10

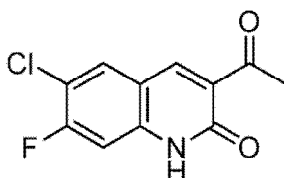


15 **[0152]** A una solución de (2-amino-5-cloro-4-fluorofenil)metanol (22 g, 125,7 mmol) en 1000 ml de cloroformo se le añadió MnO₂ (109 g, 1250 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc y se evaporó. El producto bruto resultante se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice eluyendo con 0 a 20% de hexanos/EtOAc para dar el producto puro como un sólido marrón (19 g, 87%).

20 **Paso 4: 3-acetil-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona**

[0153]

25



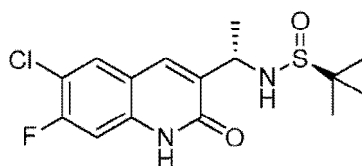
30

35 **[0154]** Una mezcla de 2-amino-5-cloro-4-fluorobenzaldehído (14 g, 173,6 mmol) y 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (16 ml, 121 mmol) en *m*-xileno (500 ml) se sometió a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido recogido se lavó con *m*-xileno y se secó para dar el producto deseado (9,6 g, 50%) como un sólido blanquecino.

Paso 5: (S)-N-(S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metil propano-2-sulfinamida.

40 **[0155]**

45

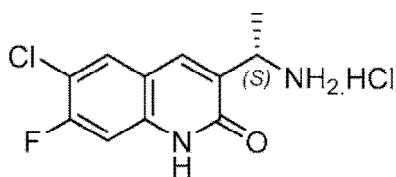


50 **[0156]** A una mezcla de 3-acetil-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona (6,4 g, 26,7 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,85 g, 40,06 mmol) en THF (450 ml) se añadió Ti(OEt)₄ (14 ml, 66,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a -60°C y se añadió NaBH₄ (5,1 g, 134 mmol) en porciones y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. El exceso de NaBH₄ se detuvo con MeOH (20 ml), luego con agua (20 ml) y EtOAc (300 ml). La solución se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se introdujo en un embudo de decantación y la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía flash (SiO₂: hexanos/ⁱPrOH 0 a 20%) para dar el compuesto del título (4,5 g, 49%) como un sólido amarillo.

60 **Paso 6: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona. HCl, II-4**

[0157]

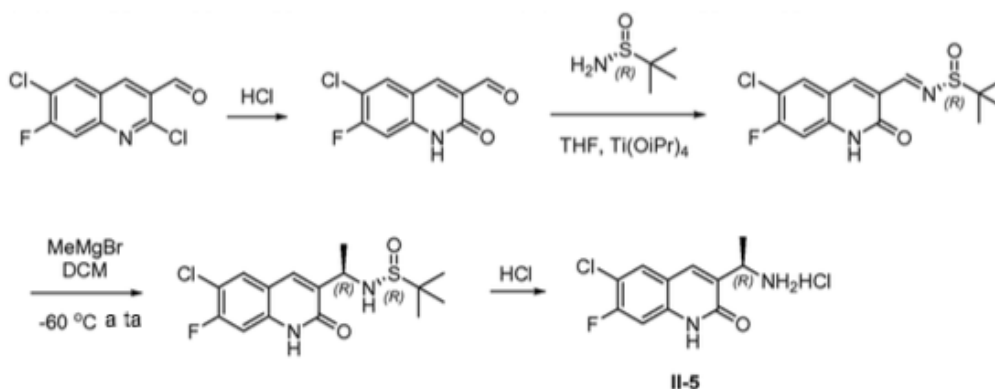
65



[0158] A una mezcla de (S)-N-(S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil-2-metilpropano-2-sulfonamida (3,5 g, 10,1 mmol) en MeOH (80 ml) se añadió HCl metanólico 3N (80 ml, 121 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla se le añadió éter dietílico (60 ml) y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el producto deseado **II-4** (2,1 g, 75%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,40 (*br s*, 1H), 8,24 (*br s*, 2H), 8,07- 8,05 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,5-4,15 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS (método LCMS3, APCI): Ta 3,47 min, *m/z* 241,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 7 - Intermedio II-5: (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona

[0159]

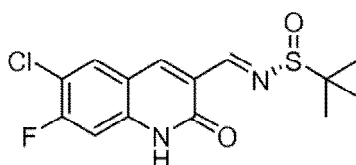


Paso 1: 6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído

[0160] Se calentó 2,6-dicloro-7-fluoroquinolina-3-carbaldehído (2,56 g, 10,49 mmol) a reflujo en HCl concentrado (12M, 100 ml) durante la noche, durante el cual el material no pareció entrar en solución. La mezcla se dejó enfriar, luego se vertió en agua (750 ml). La suspensión se filtró en un embudo Buchner, se lavó con agua (750 ml) y se secó para proporcionar 6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído impuro (2,1991 g, 9,75 mmol). Rendimiento del 93%) como un sólido de color marrón rojizo. El material era adecuado para su uso tal como está. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,41 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,28 (d, *J* = 7,92 Hz, 1 H), 7,25 (d, *J* = 10,26 Hz, 1 H). LCMS: *m/z* +226 [M+H]⁺.

Paso 2: (R,E)-N-((6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[0161]

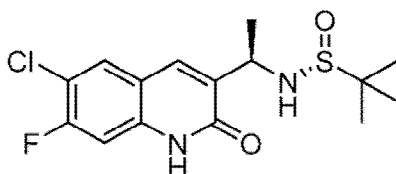


[0162] Una mezcla de 6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (2,20 g, 9,75 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,42 g, 11,72 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo de 50 ml bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron THF (20 ml) y titanio (IV) isopropóxido (Ti(O*i*Pr)₄) (5,8 ml, 19,79 mmol) con una jeringa y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante un día, durante el cual la mezcla se volvió oscura. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de NH₄Cl acuoso saturado, dando como resultado la precipitación. La mezcla se trituró con EtOAc (400 ml) y se filtró en un embudo Buchner. La torta del filtro se sonicó luego en 300 ml de EtOAc durante 15 minutos. La mezcla se filtró en un embudo Buchner y los

filtrados de las dos filtraciones se combinaron. La solución del filtrado combinado se lavó con salmuera (200 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar (R,E)-N-((6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (3,22 g, 9,79 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido naranja. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,40 (br s, 1 H), 8,75 (br s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,27 (d, $J = 8,21$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 10,26$ Hz, 1 H), 1,20 (s, 9 H). LCMS: m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3: (R)-N-((R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida.

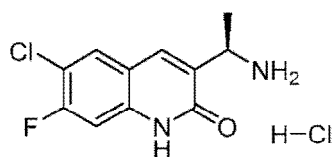
[0163]



[0164] [R,E)-N-((6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (3,22 g, 9,79 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo de 500 ml bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DCM (100 ml) y la suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo seco/cloroformo (a aproximadamente -60°C). Se añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (MeMgBr) (3M en éter, 10 ml, 30,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -60°C durante varias horas y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, dando como resultado una solución roja. La solución se enfrió luego en un baño de hielo, se trató gota a gota con agua (40 ml) y se concentró a presión reducida. La suspensión resultante se diluyó con agua (300 ml) y se lavó con EtOAc. La emulsión resultante se dejó separar durante la noche. Las capas se separaron y se añadió gel de sílice a la capa orgánica. La mayor parte del disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron MeOH y heptano y la mezcla se evaporó a presión reducida hasta sequedad. El material se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía Biotage® MPLC (utilizando 50 g de columna de gel de sílice; se eluyó con 0 a 50% de EtOAc en hexanos, con elución isocrática cuando se eluyeron los picos) para proporcionar (R)-N-((R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (774,3 mg, 2,245 mmol, 23% de rendimiento) como un sólido verdoso. ^1H RMN muestra un único diastereómero. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,03 (s, 1 H), 7,98 (d, $J = 7,92$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,22 (d, $J = 10,26$ Hz, 1H), 5,67 (d, $J = 7,92$ Hz, 1 H), 4,41-4,55 (m, 1 H), 1,37 (d, $J = 6,74$ Hz, 3 H), 1,12 (s, 9 H). LCMS: m/z +345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4: (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona clorhidrato (II-5).

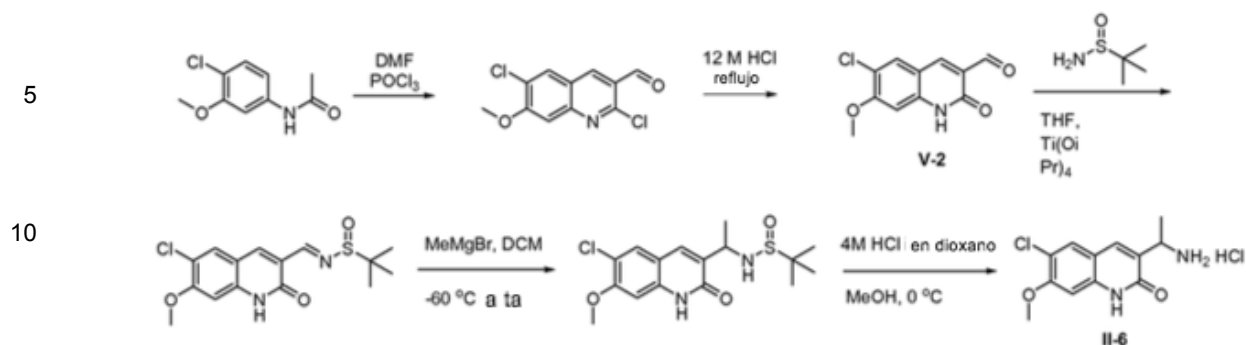
[0165]



[0166] Una solución de (R)-N-((R)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (773 mg, 2,242 mmol) en MeOH (20 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con 4 M HCl en dioxano (12 ml), durante el cual el material se disolvió. La reacción se agitó durante 25 minutos, tiempo durante el cual se formó un precipitado. Los disolventes se evaporaron a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se trituró con éter etílico (50 ml), luego el sólido se recogió en un embudo Hirsch y se lavó con más éter etílico (50 ml) para proporcionar (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona clorhidrato (613,5 mg, 2,214 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, metanol- d_4): δ ppm 7,99 (s, 1 H), 7,90 (d, $J = 7,62$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 9,67$ Hz, 1 H), 4,51 (q, $J = 6,64$ Hz, 1 H), 1,66 (d, $J = 7,04$ Hz, 3 H). LCMS: m/z +241 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8 - Intermedio II-6: 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona.

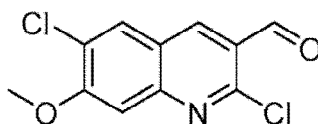
[0167]



Paso 1: 2,6-dicloro-7-metoxiquinolona-3-carbaldehído.

[0168]

20



25

30

35

[0169] Se tapó un tubo con un septo y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DMF (6,4 ml, 83 mmol) con una jeringa y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota POCl₃ (25 ml, 268 mmol) con una jeringa (durante 20 minutos). La solución roja se dejó calentar a temperatura ambiente (durante 20 minutos), luego se retiró el tabique y la mezcla se trató con N-(4-cloro-3-metoxifenil)acetamida (5 g, 25,05 mmol). El tubo se selló y la solución se agitó a 80 °C durante la noche. La solución se pipeteó luego en hielo, dando como resultado la formación de un precipitado amarillo. El precipitado se recogió en un embudo Buchner, se lavó con agua (1.200 ml) y se secó para proporcionar 5,06 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. LCMS y ¹H RMN son consistentes con 2,6-dicloro-7-metoxiquinolona-3-carbaldehído (5,06 g, 19,76 mmol, 79% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,33 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 4,08 (s, 3 H). LCMS (Método 1): m/z 256 [M+H]⁺.

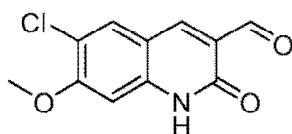
40

Paso 2: 6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído V-2.

40

[0170]

45



50

55

[0171] Se calentó a reflujo 2,6-dicloro-7-metoxiquinolona-3-carbaldehído (5,06 g, 19,76 mmol) en HCl concentrado (12M, 185 ml) durante la noche. El material se disolvió durante el calentamiento y luego precipitó un sólido durante el curso de la reacción. La mezcla se dejó enfriar y luego se vertió en agua (1.500 ml) dando como resultado una precipitación adicional. La suspensión se filtró en un embudo Buchner, se lavó con agua (1500 ml) y se secó para proporcionar 4,04 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento. LCMS y ¹H RMN son consistentes con 6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (4,04 g, 17,00 mmol, 86% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,22 (s, 1 H), 10,16 - 10,18 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,95 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). LCMS (Método 1): m/z 238 [M+H]⁺.

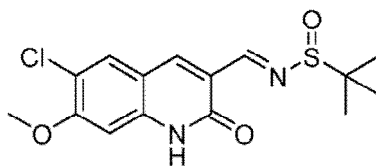
60

Paso 3: N-((6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfenamida.

[0172]

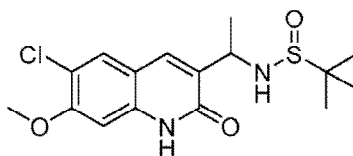
65

5



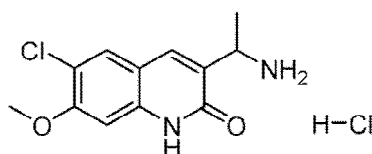
10 **[0173]** Una mezcla de 6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (2,00 g, 8,42 mmol) y 2-
 metilpropano-2-sulfonamida (1,22 g, 10,07 mmol) se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron con
 jeringa isopropóxido (Ti(OⁱPr)₄) de THF (20 ml) y titanio (IV) (5,0 ml, 17,06 mmol) y la suspensión resultante se agitó
 a temperatura ambiente durante la noche. Una vez que LCMS indicó que la reacción se había completado, la
 15 reacción se detuvo mediante la adición gota a gota de NH₄Cl saturado acuoso (10 ml). La mezcla se trituró con
 EtOAc (450 ml), luego se filtró a través de Celite® 545, y el Celite® se lavó adicionalmente con EtOAc (200 ml). La
 torta del filtro se sonicó luego en EtOAc (450 ml) durante 15 minutos, luego se filtró en un embudo Buchner. Los dos
 filtrados se combinaron, se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a
 20 presión reducida para proporcionar 1,01 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. LCMS y ¹H RMN
 son consistentes con (e)-N-((6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida
 (1,01 g, 2,96 mmol, 35,2% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,21 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,59
 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 1,19 (s, 9 H). LCMS (Método 1): m/z 341 [M+H]⁺.

Paso 4: N-(1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida.

25 **[0174]**

30 **[0175]** Se colocó N-((6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (265 mg,
 0,778 mmol) en un frasco de fondo redondo de 50 ml bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DCM (7 ml) y la
 suspensión se enfrió en un baño de hielo seco/cloroformo (a aproximadamente -60°C). Se añadió gota a gota
 35 bromuro de metilmagnesio (MeMgBr) (3M en éter, 0,80 ml, 2,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -60°C
 durante varias horas, luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, dando como resultado una
 solución de color naranja. Una vez que LCMS indicó que la reacción se había completado, la suspensión se enfrió
 40 en un baño de hielo y se trató gota a gota con agua (3 ml). La mezcla resultante se diluyó con agua (75 ml) y se
 extrajo con EtOAc (75 ml + 20 ml). Se añadió gel de sílice y el EtOAc se evaporó a presión reducida para
 proporcionar una masa globular húmeda. Se añadieron heptano y MeOH y la mezcla se evaporó a presión reducida
 45 para proporcionar un polvo. El material se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía
 Biotage® MPLC (se eluyó con 0 a 4,2% de MeOH en DCM, con elución isocrática cuando se eluyeron los picos). Las
 fracciones del producto proporcionaron 152,7 mg del compuesto del título como una espuma frágil azul verdosa.
 LCMS y ¹H RMN son consistentes con N-(1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-
 sulfonamida (152,7 mg), 0,428 mmol, rendimiento del 55%. LCMS (Método 1): m/z 357 [M+H]⁺.

50 **Paso 5: Hidrocloruro de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (II-6).**

55 **[0176]**

60

[0177] Una solución de N-(1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (149,6
 mg, 0,419 mmol) en MeOH (3,8 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con 4 M HCl en 1,4-dioxano
 (2,2 ml). La reacción se agitó durante 25 minutos, tiempo durante el cual se formó una pequeña cantidad de
 65 precipitado. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se trituró con 10
 ml de éter etílico, luego se recogió en un embudo Hirsch y se lavó con más éter etílico para proporcionar 115,6 mg

del compuesto del título en forma de un sólido verde pálido. La LCMS y ^1H RMN son consistentes con hidrocloreto de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (115,6 mg, 0,400 mmol, 95% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, metanol- d_4): δ ppm 7,95 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 4,51 (q, J = 6,84 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 1,68 (d, J = 7,04 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Ejemplo 9 - Intermedio II-7: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona.

[0178]

10

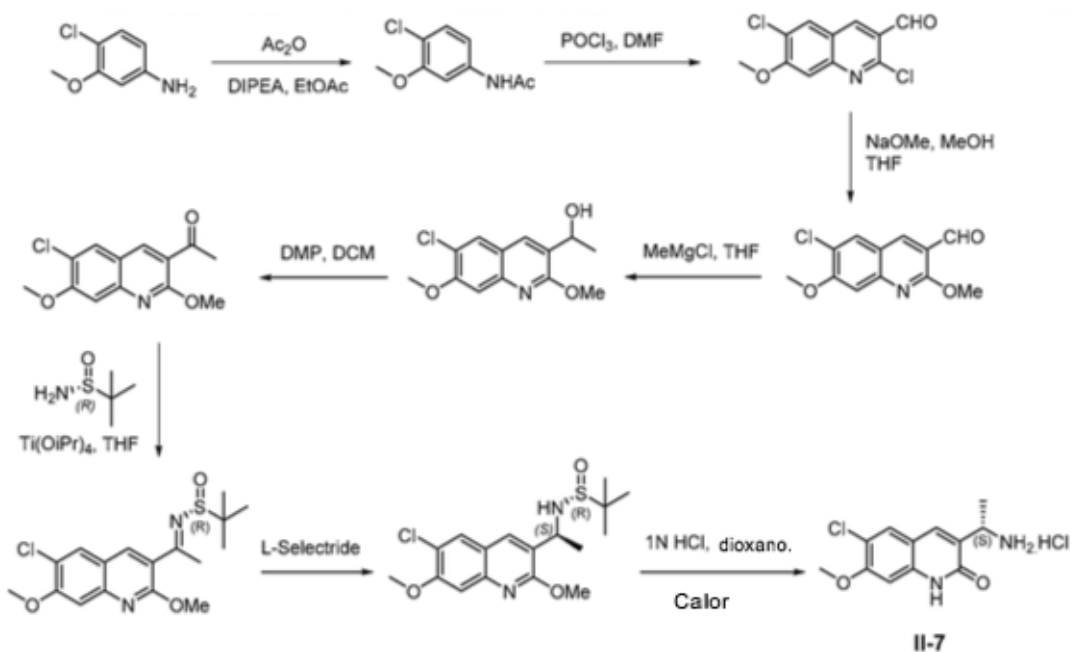
15

20

25

30

35

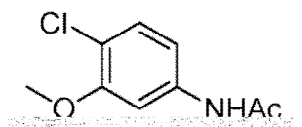


Paso 1: N-(4-cloro-3-metoxifenil)acetamida

[0179]

40

45



[0180] A una solución de 4-cloro-3-metoxianilina (50 g, 317 mmol) y DIPEA (110 ml, 635 mmol) en CH_2Cl_2 (700 ml) se le añadió anhídrido acético (36 ml, 381 mmol) gota a gota en 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción luego se detuvo con agua (250 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía flash con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para dar N-(4-cloro-3-metoxifenil)acetamida (71 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco.

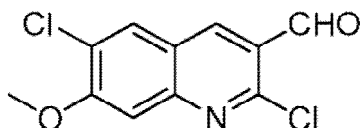
55

Paso 2: 2,6-dicloro-7-metoxiquinolina-3-carbaldehído

[0181]

60

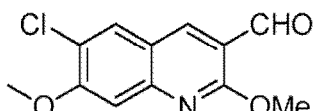
65



[0182] A POCl_3 (450 g, 274 ml, 2,95 mol) en un matraz de 2 l se le añadió gota a gota DMF anhidro (83,5 g, 89 ml, 14 mol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Después, se añadió N-(4-cloro-3-metoxifenil)acetamida (65 g, 327 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se detuvo cuidadosamente en solución acuosa de NaHCO_3 . La precipitación obtenida se filtró, se lavó con agua (100 ml x 3) y luego se secó en un horno de vacío para dar 60 g del compuesto del título (73%).

Paso 3: **6-cloro-2,7-dimetoxiquinolina-3-carbaldehído**

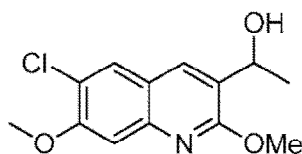
[0183]



[0184] A 2,6 dicloro-7-metoxiquinolona-3-carbaldehído (40 g, 157 mmol) en MeOH (1 L) y THF (200 ml) se añadió NaOMe (16,9 g, 314 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa de NH_4Cl (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía flash con hexanos/EtOAc (3:1) para dar el producto deseado (37,89 g, 96%) como un sólido amarillo.

Paso 4: **1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolín-3-il)etanol**

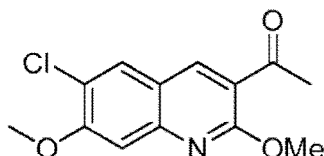
[0185]



[0186] A una solución de 6-cloro-2,7-dimetoxiquinolona-3-carbaldehído (36,74 g, 151 mmol) en THF (1 L) a -78°C se le añadió una solución de MeMgCl en THF (3 M, 75,5 mL, 226 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se detuvo con una solución acuosa de NH_4Cl (250 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/EtOAc (3:1) para proporcionar el compuesto del título (38,06 g, 91%).

Paso 5: **1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolín-3-il)etanon**

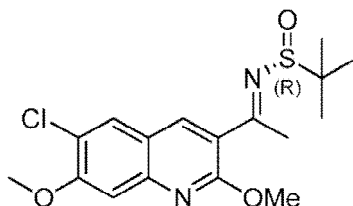
[0187]



[0188] A 1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolín-3-il)etanol (36,74 g, 137,6 mmol) en CH_2Cl_2 (1 L) a 0°C se le añadió DMP en porciones (70,0 g, 165,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se detuvo con una solución acuosa de NaHCO_3 y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Después de agitarse durante 15 minutos, ambas capas se volvieron transparentes. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml X 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con hexanos/EtOAc (4:1) para proporcionar el compuesto del título (30,02 g, 80%) como un sólido blanco.

Paso 6: **(R,E)-N-(1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolín-3-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

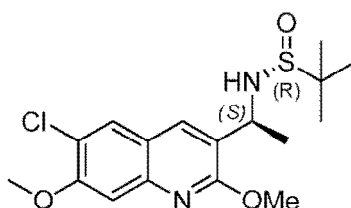
[0189]



[0190] Se añadió a 1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-il)etanona (30,07 g, 113,5 mmol) en THF/tolueno (100 mL/1 L) a temperatura ambiente (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (27,5 g, 227 mmol) y $Ti(O^iPr)_4$ (97 ml, 340,5 mmol). La reacción se sometió a reflujo con un aparato Dean-Stark. Después de que la reacción se calentó a reflujo durante 4 h y se eliminaron 300 ml de disolvente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y se añadieron 200 ml de EtOAc al residuo, seguido de 100 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Después de agitarse durante 10 minutos, la mezcla de reacción se pasó a través de una capa de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (200 ml X 2), se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/EtOAc (1:1) para dar el compuesto del título (34,28 g, 82%).

Paso 7: (R)-N-(S)-1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-il)etil-2-metilpropano-2-sulfinamida

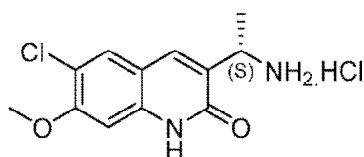
[0191]



[0192] A (R,E)-N-(1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (34,28 g, 93,15 mmol) en THF (600 ml) a $-78^\circ C$, se añadió gota a gota L-selectride 1 M (121 ml, 121 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (300 ml) y luego se extrajo con EtOAc (200 ml X 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/EtOAc (1:1) para proporcionar el compuesto del título (29,27 g, 85%).

Paso 8: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona sal de clorhidrato (III-7).

[0193]

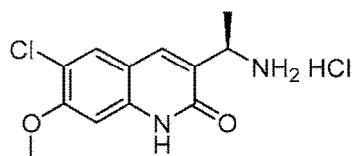


[0194] A (R)-N-(S)-1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-il)etil-2-metilpropano-2-sulfinamida (30,35 g, 82 mmol) en dioxano (250 ml) se añadió 2 N HCl (250 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo bruto obtenido se secó al vacío para dar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante trituración ($CH_2Cl_2/MeOH/hexano$) para obtener el compuesto del título III-7 puro (17,65 g, 75%) como un sólido blanco. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 12,18 (s, 1H), 8,24 (br, s, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,52 (d, $J = 6,87$ Hz, 3H). LCMS (Método 3): Ta 3,48 min, m/z 253,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10 - Intermedio II-8: (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

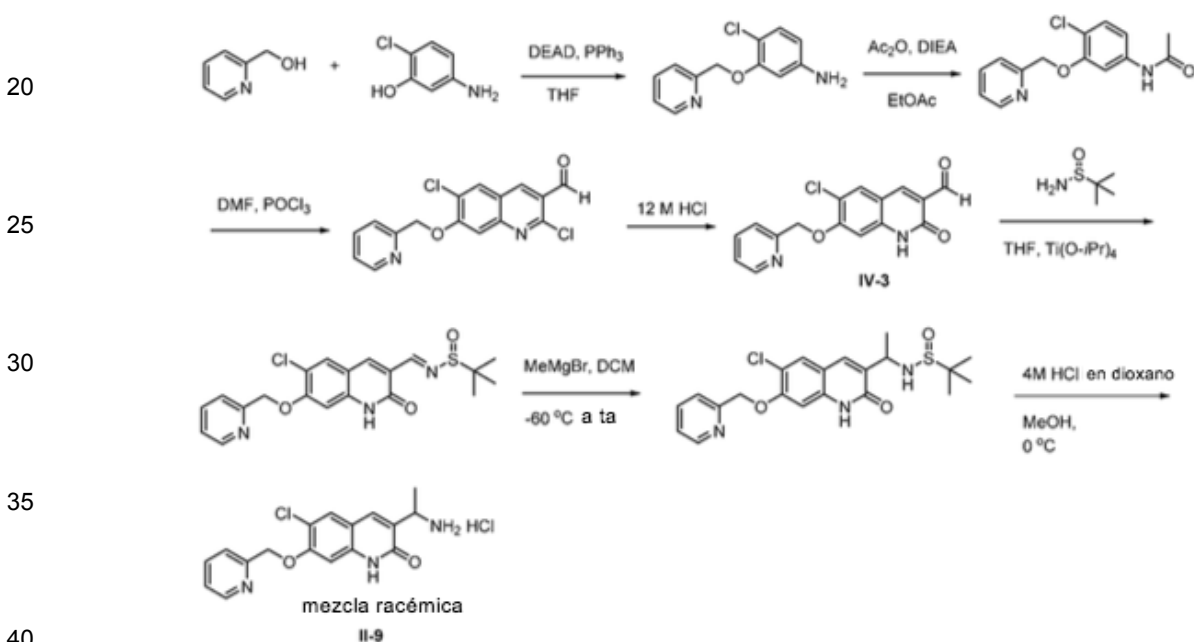
[0195]

5



10 **[0196]** El compuesto del título **II-8** se preparó en el mismo procedimiento descrito para **II-7**, excepto que se usó (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida en el Paso-6 (esquema-3). ^1H RMN (300 MHz, metanol- d_4): δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,48 (q, $J = 6,84$ Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 1,65 (d, $J = 6,74$ Hz, 3 H). LCMS: m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11 - Intermedio II-9: 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona.

15 **[0197]**

40

Paso 1: 4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)anilina.

45 **[0198]**

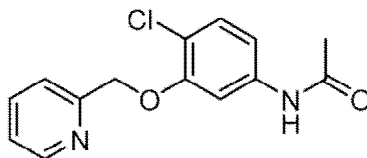
55 **[0199]** Se colocó una solución de 5-amino-2-clorofenol (2,00 g, 13,93 mmol de piridin-2-ilmetanol (1,4 ml, 14,51 mmol) y trifetilfosfina (4,30 g, 16,39 mmol) en THF (250 ml). Una solución de nitrógeno y se trató con DEAD (2,6 ml, 16,42 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez que el LCMS indicó que la reacción se había completado, la solución se trató con gel de sílice y se evaporó a presión reducida. se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía Biotage® MPLC (usando una columna de gel de sílice de 340 g, eluido con 0 a 100% de EtOAc en hexanos, luego MeOH al 2,3% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro. LCMS y La ^1H RMN está de acuerdo con 4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)anilina (2,29 g, 9,76 mmol, 70,0% de rendimiento) con óxido de trifetilfosfina residual. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,55 - 8,62 (m, 1 H), 7,86 (ddd, $J = 7,77, 7,77, 1,76$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 7,92$ Hz, 1 H), 7,35 (dd, $J = 6,89, 5,42$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 8,50$ Hz, 1 H), 6,37 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 6,15 (dd, $J = 8,50, 2,35$ Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H). LCMS (Método 1, ESI): m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65

Paso 2: **N-(4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)acetamida.**

[0200]

5



10

15 [0201] Una solución de 4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)anilina (5,22 g, 22,24 mmol) y DIEA (4,30 ml, 24,62 mmol) en EtOAc (125 ml) se trató con AC₂O (2,30 ml, 24,38 mmol) La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se formó un precipitado blanco espeso. Se añadió EtOAc (300 ml) y la mezcla se agitó hasta que se disolvió la mayor parte del precipitado. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera (125 ml cada una), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. Se añadió gel de sílice y la mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía Biotage® MPLC (usando una columna de gel de sílice de 100 g, se eluyó con MeOH del 0 al 5% en DCM) para proporcionar 3,23 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LCMS y ¹H RMN son compatibles con N-(4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)acetamida (3,23 g, 11,67 mmol, rendimiento 52,5%) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,06 (s, 1 H), 8,56 - 8,62 (m, 1 H), 7,87 (ddd, *J* = 7,80, 7,80, 1,80 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 7,22 (dd, *J* = 8,65, 2,20 Hz, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 2,02 (s, 3 H). LCMS (Método 1): *m/z* 277 [M+H]⁺.

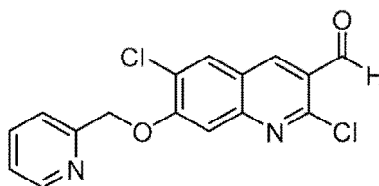
20

25

Paso 3: **2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolina-3-carbaldehído.**

[0202]

30



35

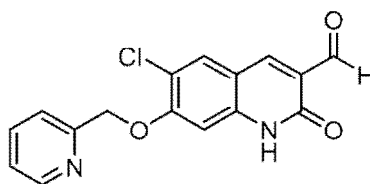
40 [0203] Un tubo se tapó con un septo y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DMF (2,9 ml, 37,5 mmol) con una jeringa y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota POCl₃ (11,4 ml, 122 mmol) mediante una jeringa (durante 20 minutos). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente (durante 15 minutos) y se eliminó el tabique. La mezcla se trató con N-(4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)acetamida (3,16 g, 11,42 mmol). El tubo se cerró de nuevo y la solución se agitó a 80°C durante la noche. La solución se pipeteó luego en hielo, dando como resultado la formación de un precipitado amarillo. El precipitado se recogió en un embudo Buchner, se lavó con agua (500 ml) y se secó para proporcionar 2,88 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. LCMS y ¹H RMN están de acuerdo con 2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolina-3-carbaldehído (2,88 g, 8,64 mmol, 76% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,34 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,66 (br *d*, *J* = 4,10 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,92 - 8,01 (m, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,69 (br *d*, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 7,41 - 7,50 (m, 1 H), 5,55 (s, 2 H). LCMS (Método 1): *m/z* 333 [M+H]⁺.

50

Paso 4: **6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído IV-3**

[0204]

55



60

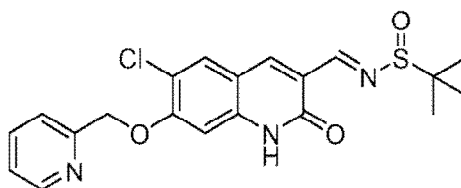
65

[0205] Una solución de 2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolina-3-carbaldehído (2,88 g, 8,64 mmol) en HCl

concentrado (81 ml) se agitó a reflujo (temperatura del baño 100°C) por un día, tiempo durante el cual la solución se volvió naranja. La solución se diluyó con agua (900 ml), dando como resultado la formación de un precipitado amarillo. El precipitado se recogió en un embudo Buchner, se lavó con agua (750 ml) y se secó al vacío a 60°C para proporcionar 2,27 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. LCMS y ¹H RMN son consistentes con 6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído **IV-3** (2,27 g, 7,21 mmol, 83% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,20 (s, 1 H), 10,16 - 10,19 (m, 1 H), 8,60 - 8,64 (m, 1H), 8,44 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,90 (*ddd*, *J* = 7,60, 7,60, 1,80 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 7,36-7,43 (m, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H). LCMS (Método 1): *m/z* 315 [M+H]⁺.

Paso 5: (E)-N-((6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

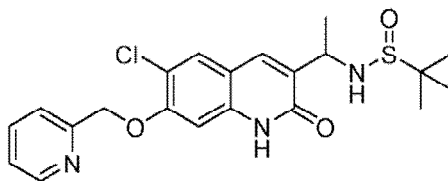
[0206]



[0207] Una mezcla de 6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (2,27 g, 7,21 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,05 g, 8,66 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo de 25 ml bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron con una jeringa isofropóxido (Ti(OⁱPr)₄) THF (9 ml) e titanio (IV) (4,3 ml, 14,68 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante un día. Una vez que LCMS indicó que la reacción se había completado, el material se trituró con EtOAc (400 ml), luego se filtró a través de Celite® 545 y la torta del filtro se lavó con EtOAc (100 ml). La torta del filtro se sonizó en EtOAc (400 ml) durante quince minutos y luego se filtró en un embudo Buchner. Los dos filtrados se combinaron y se lavaron con salmuera (250 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (200 ml + 100 ml). Las tres capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 1,44 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. LCMS y ¹H RMN son consistentes con (E)-N-((6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano 2-sulfinamida (1,44 g, 3,45 mmol, 47,8% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,20 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,62 (d, *J* = 4,10 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,90 (*ddd*, *J* = 7,80, 7,80, 1,80 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 7,92 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 7,18, 4,54 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 1,19 (s, 9 H). LCMS (Método 1): *m/z* 418 [M+H]⁺.

Paso 6: N-(1-(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

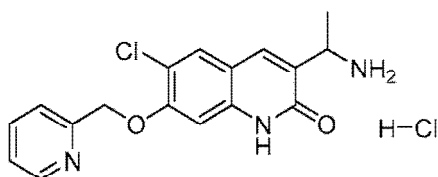
[0208]



[0209] (E)-N-((6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,44 g, 3,45 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo de 250 ml bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DCM (27 ml) y la suspensión se enfrió en un baño de hielo seco/cloroformo (a aproximadamente -60°C). Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (MeMgBr) (3M en éter, 3,50 ml, 10,50 mmol). El baño frío se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche dando como resultado una suspensión naranja. Una vez que LCMS indicó que la reacción se había completado, la suspensión se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con agua (10 ml) dando como resultado la emulsificación. La emulsión se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó con agua (400 ml). Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía Biotage® MPLC (eluido con 0 a 6% de MeOH en DCM con elución isocrática cuando se eluyeron los picos) para proporcionar 1,17 g del compuesto del título como una espuma amarilla quebradiza. LCMS y ¹H RMN son consistentes con N-(1-(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,17 g, 2,70 mmol, 78% de rendimiento). La RMN indicó una mezcla de diastereómeros LCMS (Método 1): *m/z* 434 [M+H]⁺.

Paso 7: 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona clorhidrato (II-9).

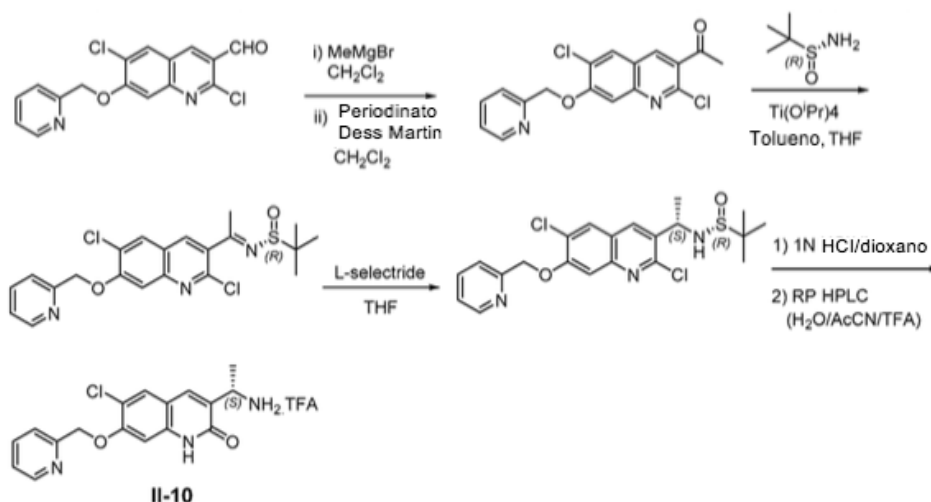
[0210]



[0211] Una solución de N-(1-(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida. (167,3 mg, 0,386 mmol) en MeOH (3,5 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con 4 M HCl en 1,4-dioxano (2 ml). La reacción se agitó durante 20 minutos y en cinco minutos comenzó a formarse un precipitado. Los disolventes se evaporaron a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se trituró con 10 ml de éter etílico, se recogió en un embudo Hirsch y se lavó con más éter etílico para proporcionar 145,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. LCMS y ^1H RMN están de acuerdo con el hidrócloruro de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona (145,8 mg, 0,398 mmol, 103% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, metanol- d_4): δ ppm 8,91-8,95 (m, 1 H), 8,68 (ddd, $J = 7,90, 7,90, 1,50$ Hz, 1 H), 8,29 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H), 8,04-8,11 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,53 (q, $J = 6,84$ Hz, 1H), 1,69 (d, $J = 6,74$ Hz, 3 H). LCMS (Método 1): m/z 352 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

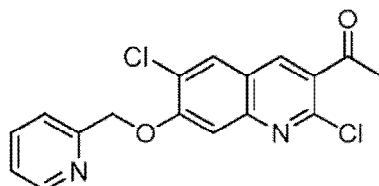
Ejemplo 12 - Intermedio 11-10: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona.

[0212]



Paso 1: 1-(2,6-Dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etanona.

[0213]

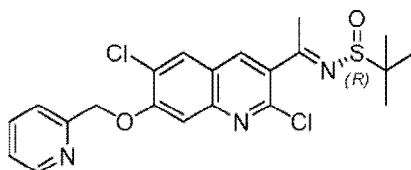


[0214] A una solución de 2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolina-3-carbaldehído (1,0 g, 3,0 mmol) (preparada en el mismo procedimiento descrito para el paso 1-3 mostrado en el Esquema 4) en CH_2Cl_2 (40 ml) se añadió gota a gota bromuro de metil y magnesio (MeMgBr) (solución 3 M en éter dietílico, 1,5 ml, 4,50 mmol) a 0°C . La mezcla resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se inactivó lentamente con agua (3 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los disolventes se evaporaron a sequedad. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (25 ml) y se

trató con Periodinato de Dess-Martin (2,54 g, 6,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se inactivó con una co-solución acuosa de NaHCO₃ al 20% y Na₂S₂O₃ al 20% (10 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® (columna de SiO₂: se eluyó con CH₂Cl₂/MeOH 0 a 1 0%) para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 79%).

Paso 2: (R,E)-N-(1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

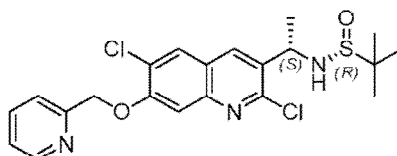
[0215]



[0216] A una mezcla de 1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etanona (2,18 g, 6,56 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,19 g, 9,84 mmol) en THF: Tolueno (40 mL:180 mL), se agregó isopropóxido de titanio (IV) (Ti(OⁱPr)₄) (3,96 ml, 13,30 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo con un aparato Dean-Stark durante 7 horas. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® (columna de SiO₂: se eluyó con Hex/EtOAc 0 a 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,4 g, 50% de rendimiento). El material de partida cetona también se recuperó (250 mg, 11% de rendimiento).

Paso 3: (R)-N,-(S)-1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etil-2-metilpropano-2-sulfinamida.

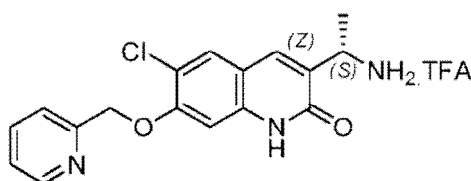
[0217]



[0218] En una solución de (R,E)-N-(1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (900 mg, 1,99 mmol) en THF (25 ml) a -40 a -50°C se añadió L-selectride (1M en THF, 1,98 ml, 2,59 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a una temperatura de -40 a -50°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se inactivó con hielo a -50°C, se extrajo con EtOAc (100 ml), se secó y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® (columna SiO₂: Hex/EtOAc 0 a 100%) seguido de trituración con hexanos-cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (266 mg, 30% de rendimiento).

Paso 4: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona una sal de TFA (II-10).

[0219]

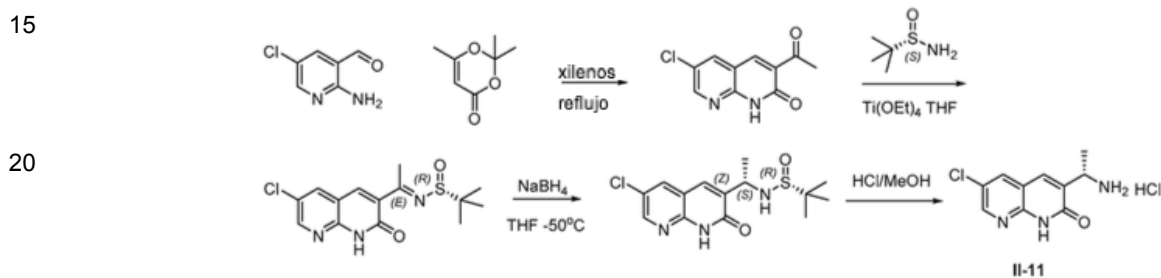


[0220] En una mezcla de (R)-N-((S)-1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,1 g, 2,43 mmol) en 1,4-dioxano (6,6 ml), se agregó HCl acuoso 1N (6,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla

resultante se calentó a 120°C durante la noche. Después de que la TLC y la MS mostraron que la reacción se había completado, los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio y se liofilizaron para proporcionar un sólido amarillo. El sólido bruto se purificó por cromatografía de fase inversa en un sistema de cromatografía ISCO® (columna C18: se eluyó con H₂O/MeCN/0,1% CF₃CO₂H 0 a 100%) y las fracciones se controlaron mediante LCMS. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título 11-10 (920 mg, 86% de rendimiento) como la sal TFA. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,17 (*br s*, 1 H), 8,62 (*d*, *J* = 4,95 Hz, 1 H), 8,09 (*br s*, 2 H), 7,96-7,85 (*m*, 3 H), 7,59 (*d*, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,42-7,37 (*m*, 1H), 7,08 (*d*, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,33 (*s*, 2 H), 4,39-4,38 (*m*, H), 1,51 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 3 H). LCMS (método 3): Ta 3,3 min, *m/z* 329,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 13 - Intermedio II-11: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.

[0221]



Paso 1: 3-Acetil-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.

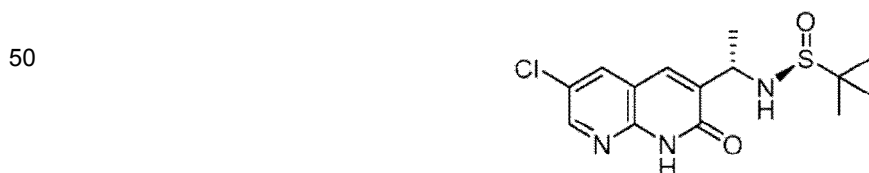
[0222]



[0223] Una mezcla de 2-amino-5-cloronicotinaldehído (1 g, 6,39 mmol) y 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (1,362 g, 9,58 mmol) en xilenos (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con xilenos dos veces para proporcionar 914 mg de 3-acetil-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona. (64,3% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,68 (*br*, 1 H), 8,63 (*s*, 1 H), 8,49 (*s*, 1 H), 8,39 (*s*, 1 H), 2,48 (*s*, 3 H). LCMS (Método 1): Ta 1,60 min, *m/z* 223,03 [M+H]⁺.

Paso 2: (S)-N-(S)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil-2-metilpropano-2-sulfonamida.

[0224]

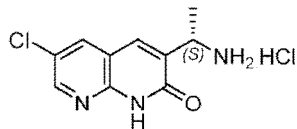


[0225] Una mezcla de tetraeto xititanio (512 mg, 2,25 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (163 mg, 1,35 mmol) y 3-acetil-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,898 mmol) en THF (15 ml) se calentó a 80°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió NaBH₄ (170 mg, 4,49 mmol) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió MeOH para apagar cualquier exceso de NaBH₄, seguido de la adición de agua. La mezcla se filtró para eliminar los sólidos, luego se extrajo con EtOAc dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en un sistema de cromatografía Biotage® utilizando una columna de 25 g de SiO₂ eluida en un gradiente (primero 20% a 100% de EtOAc/hexanos, luego 0-5% de MeOH/DCM) para proporcionar (S)-N-(S)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil-2-metilpropano-2-sulfonamida (123 mg, 42% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,40 (*s*, 1 H), 7,74 (*s*, 1 H), 7,75 (*s*, 1 H), 7,24 (*s*, 1 H), 5,24 (*d*, *J* = 9,45 Hz, 1 H), 4,42 (*m*, 3 H), 1,54 (*d*, *J* = 6,93Hz, 3H), 1,20 (*s*, 9H). LCMS (Método 1): Ta 2,07 min, *m/z* 328,98 [M+H]⁺.

Paso 3: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (II-11).

[0226]

5



10

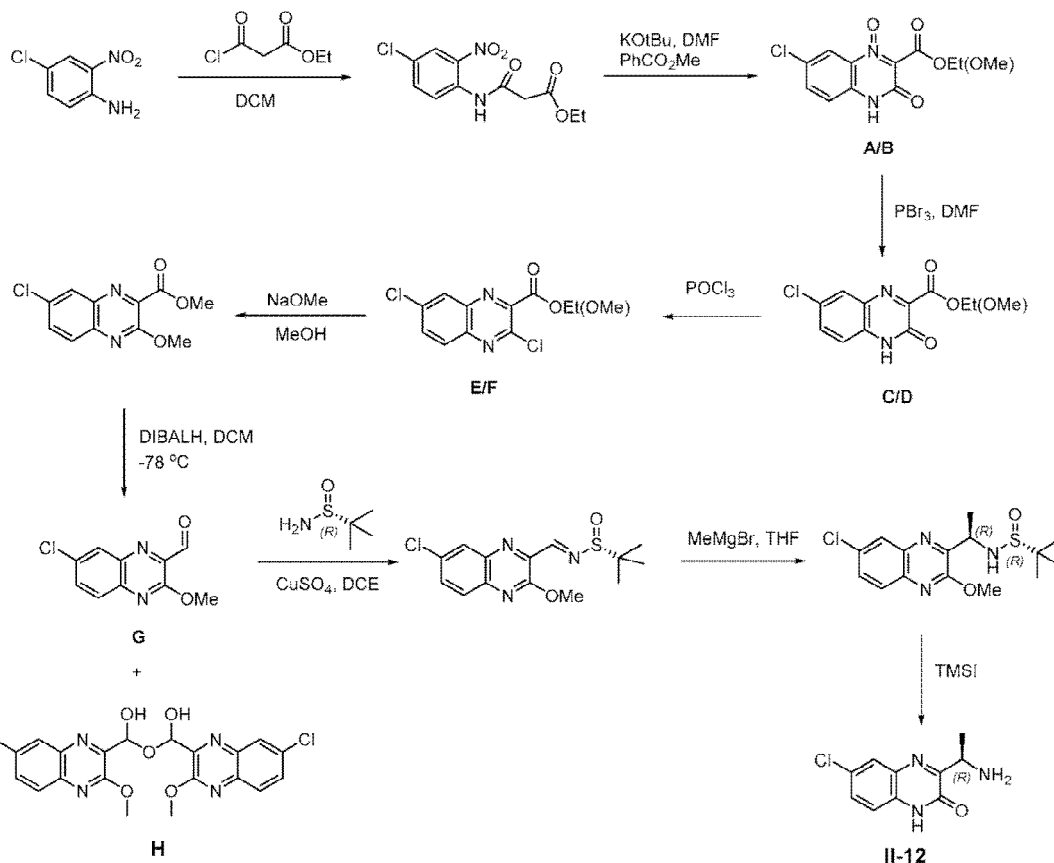
[0227] Para una solución de ((S)-N-(S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (123 mg, 0,375 mmol) en MeOH (5 ml), se añadió HCl (2 ml, 8,00 mmol, 4M en 1,4-dioxano). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla se agregaron 6 ml de éter etílico y la precipitación se filtró, se lavó con éter etílico (2 x), se secó y se concentró para proporcionar (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, HCl (96 mg, 98% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,75 (*br s*, 1 H), 8,60-8,35 (*s*, 1 H), 8,26 (*br*, 1 H) 8,07 (*s*, 1 H), 4,40-4,50 (*m*, 1 H), 1,51 (*d*, *J* = 6,78 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): *T*_r 0,87 min, *m/z* 224,99 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 14 - Intermedio II-12: (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinoxalin-2(1H)-ona

[0228]

25



40

45

50

55

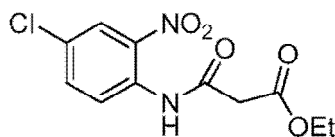
Paso 1: Etil 3-((4-cloro-2-nitrofenil)amino)-3-oxopropanoato.

60

[0229]

65

5

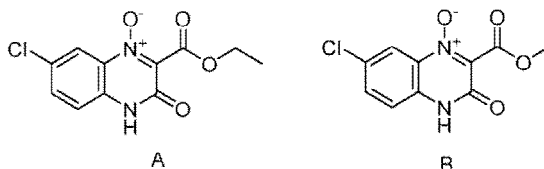


10 **[0230]** A una solución de 4-cloro-2-nitroanilina (42,3 g, 245 mmol) en CH_2Cl_2 (1 L) se le añadió etil-3-cloro-3-oxopropanoato (48 g, 319 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se disolvió en una cantidad mínima de MTBE (200 ml) y hexanos (800 ml) que se añadieron lentamente. Cualquier producto que precipitó de la solución se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna. El sistema de cromatografía con gradiente de hexanos/acetato de etil se diluyó para proporcionar el producto deseado adicional. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 98% (69,85 g).

15 **Paso 2: 7-cloro-2-(etoxicarbonil)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina 1-óxido (A) y 7-cloro-2-(metoxicarbonil)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina 1-óxido (B).**

20 **[0231]**

25



30

35

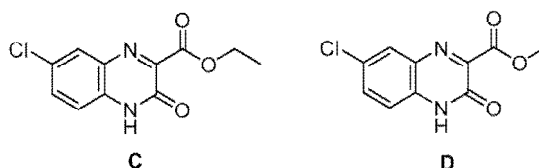
[0232] A una solución de 3-((4-cloro-2-nitrofenil)amino)-3-oxopropanoato de etil (68 g, 238 mmol) y benzoato de metil (150 ml) en DMF anhidro (500 ml) a 0°C se añadió gota a gota KOtBu (solución 1 M en THF, 500 ml, 500 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 horas y luego se detuvo con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash de SiO_2 y se eluyeron con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para proporcionar una mezcla de A/B (42,54 g, 67% de rendimiento, relación A/B 1:2) como sólido. Esto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

40

Paso 3: 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-2-carboxilato de etil (D) y 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalina-2-carboxilato de metil (C).

45 **[0233]**

50



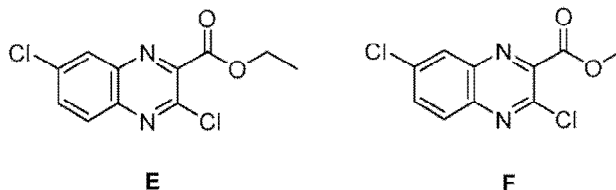
55

[0234] A una mezcla de compuestos **A** y **B** (42,54 g, 159 mmol) en DMF (200 ml) se añadió PBr_3 (85,9 g, 318 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se detuvo con agua con hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía flash usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) como eluyente para proporcionar **C/D** (36,6 g, 91% de rendimiento) como un sólido. Esto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

60 **Paso 4: 3,7-dicloroquinoxalina-2-carboxilato de etil (E) y 3,7-dicloro quinoxalina-2-carboxilato de metil (F).**

65 **[0235]**

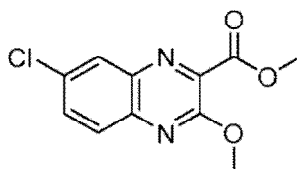
65



[0236] A una mezcla de compuestos **C/D** (36,6 g, 145 mmol) en un matraz de 1 L, se añadió POCl_3 (150 ml) en una porción y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se detuvo cuidadosamente con una solución acuosa de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó por cromatografía flash con SiO_2 usando hexano/acetato de etil (9:1) como eluyente para proporcionar **E/F** (23,7 g, 61% de rendimiento) como un sólido. Esta mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 5: 7-cloro-3-metoxiquinoxalina-2-carboxilato de metil.

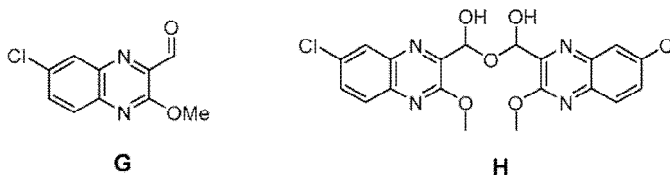
[0237]



[0238] A una mezcla de compuestos **E/F** (22,11 g, 81,9 mmol) en THF/MeOH (9:1, 300 ml) se añadió NaOMe (0,5 M, 360 ml) gota a gota a 0°C . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se inactivó con NH_4Cl sólido (20 g). El disolvente se eliminó a vacío y se añadió agua (200 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (150 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía flash con SiO_2 usando hexanos/acetato de etil (9:1) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (19,1) g, 88% de rendimiento) como un sólido.

Paso 6: 7-cloro-3-metoxiquinoxalina-2-carbaldehído (G) y oxibis((7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)metanol) (H).

[0239]

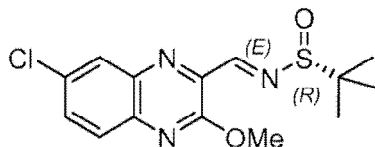


[0240] A 7-cloro 3 metoxiquinoxalina-2-carboxilato de metil (5,3 g, 20 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M, 30 ml) gota a gota a -78°C . La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 3 horas y luego se detuvo con MeOH (a -78°C , 20 ml). Después de agitarse durante 0,5 horas, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa de potasio sódico L-tartrato (100 ml). Luego se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía instantánea de SiO_2 usando hexanos/acetato de etil (1:1) como eluyente para proporcionar **G** (1,02 g, rendimiento del 23%) y **H** (2,24 g, rendimiento del 50%). La estructura de **H** se asignó en base a MS y ^1H RMN.

Paso 7: (R,E)-N-((7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfenamida.

[0241]

5

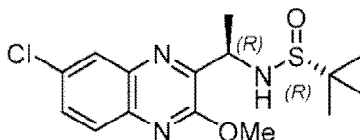


10 **[0242]** Se añadió al compuesto **H** (2,24 g, 5,1 mmol) en DCE (300 ml) a temperatura ambiente (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,44 g, 20,1 mmol) y CuSO_4 (4,85 g, 30,3 mmol). La reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se detuvo con 50 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Después de agitarse durante 10 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3), se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® que usa hexanos/acetato de etil como eluyente produce el compuesto del título (2,21 g, rendimiento del 67%).

Paso 8: (*R*)-*N*-((*R*)-1-(7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

20 **[0243]**

25



30 **[0244]** A (*R,E*)-*N*-((7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,21 g, 6,8 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se añadió cloruro de metil magnesio (MeMgCl) (3M en THF, 3,4 ml) gota a gota a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas y luego se detuvo con una solución acuosa de NH_4Cl (20 ml). Después de agitarse durante 10 minutos, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® usando hexanos/acetato de etil como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1,18 g, rendimiento del 51%).

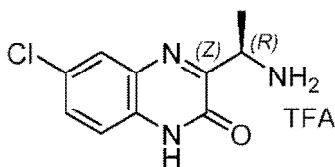
35

Paso 9: (*R*)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinoxalin-2(1H)-ona (**II-12**).

40 **[0245]**

40

45



50 **[0246]** En el compuesto (*R*)-*N*-((*R*)-1-(7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,29 g, 3,46 mmol) en CH_3CN (100 ml) yodotrimetilsilano (3,46 g, 17,3 mmol) se añadió gota a gota a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con MeOH (10 ml). El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía inversa C-18 en un sistema de cromatografía ISCO® usando agua (TFA al 0,1%)/ CH_3CN (TFA al 0,1%) como eluyente para proporcionar el compuesto **II-12** (1,22 g), 95% de rendimiento) como una sal de TFA.

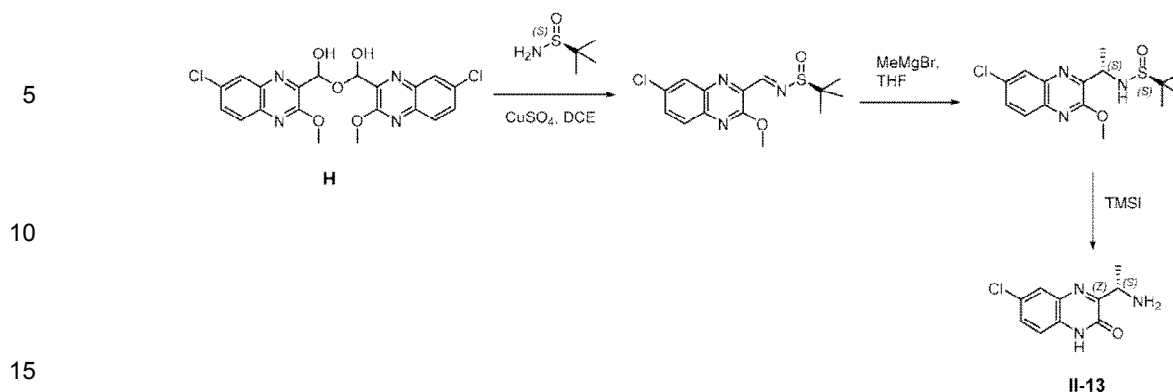
55

Ejemplo 15 - Intermedio 11-13: (*S*)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinoxalin-2(1H)-ona

60 **[0247]**

60

65



Paso 1: (S,E)-N-((7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

20 **[0248]**



30 **[0249]** Se añadió al compuesto **H** (2,31 g, 5,2 mmol) en DCE (300 ml) a temperatura ambiente (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,52 g, 20,8 mmol) y CuSO₄ (5,0 g, 31,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se detuvo con 50 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de agitarse durante 10 minutos, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3), se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® usando hexanos/acetato de etil como eluyente para proporcionar el compuesto del título (2,62 g, 78% de rendimiento).

35

Paso 2: (S)-N-(S)-1-(7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

40 **[0250]**



50 **[0251]** Al compuesto (S,E)-N-((7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,62 g, 8,0 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) se añadió cloruro de metil magnesio (MeMgCl) (3M en THF, 4,0 ml) gota a gota a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas y luego se detuvo con una solución acuosa de NH₄Cl (20 ml). Después de agitarse durante 10 minutos, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía ISCO® usando hexanos/acetato de etil como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1,69 g, 62%).

55

Paso 14: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinoxalin-2(1H)-ona (II-13).

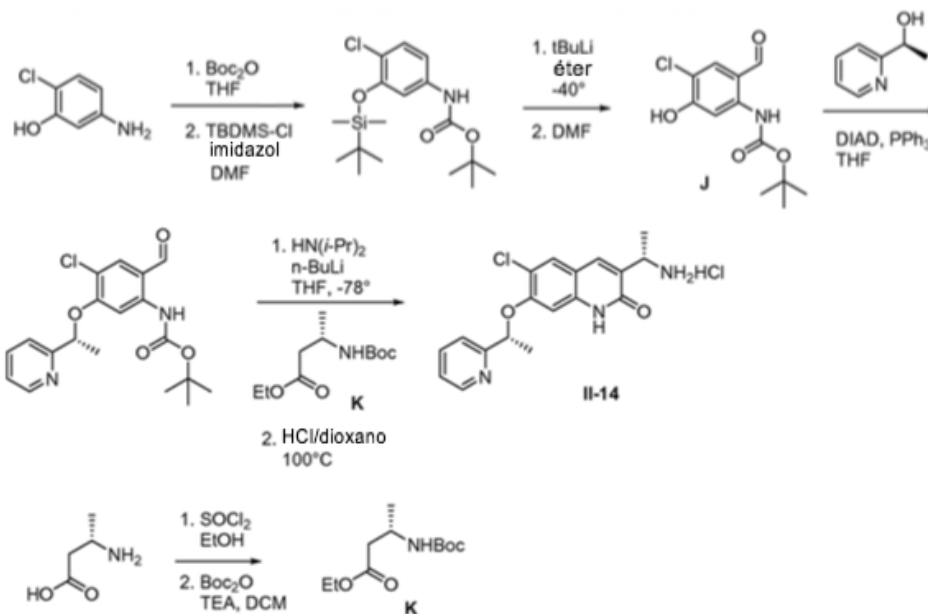
60 **[0252]**



[0253] En el compuesto (S)-N-(S)-1-(7-cloro-3-metoxiquinoxalin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (350 mg, 1,03 mmol) en CH₃CN (40 ml) se añadió yodotrimetilsilano (1,03 g, 5,15 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se sometió luego a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con MeOH (2 ml). El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía inversa C-18 en un sistema de cromatografía ISCO® usando agua (0,1% de TFA)/CH₃CN (0,1% de TFA) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (267 mg, 79% de rendimiento) como una sal de TFA.

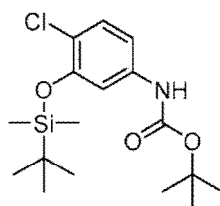
Ejemplo 16 - Intermedio 11-14: (3-(S)-t-aminoetil)-6-cloro-7-((R)-1-(piridin-2-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona

[0254]



Paso 1: Carbamato de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-clorofenil) de *tert*-butilo.

[0255]

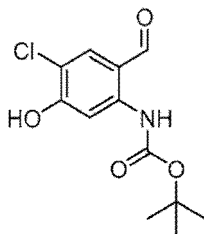


[0256] Una solución de 5-amino-2-clorofenol (10,00 g, 69,7 mmol) en THF (350 ml) se trató con dicarbonato de di-*tert*-butilo (20 ml, 86 mmol) y se agitó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El aceite se disolvió luego en EtOAc (300 ml), se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera (300 ml cada uno), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 21,01 g de *tert*-butilo impuro (4-cloro-3-hidroxifenil)carbamato como un aceite marrón (LCMS: m/z 244 [M+H]⁺). Este material se disolvió en DMF (130 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Luego se añadió lentamente imidazol (11,74 g, 172 mmol) (durante aproximadamente 10 minutos). Se añadió una solución de TBDMS-C1 (14,98 g, 99 mmol) en DMF (45 ml) (durante aproximadamente 2 minutos). El baño de hielo se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez que LCMS indicó que la reacción se había completado, la solución se diluyó con EtOAc (1 L) y se lavó con agua (2 x 600 ml), NaHCO₃ acuoso semisaturado (600 ml), NH₄Cl acuoso semisaturado (600 ml), NaHCO₃ saturado (600 ml) y salmuera (600 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 28,00 g de un sólido marrón. La muestra se disolvió en EtOAc, se añadió gel de sílice (33 g) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material se dividió en dos lotes, cada uno de los cuales se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía Biotage® MPLC usando una columna de gel de sílice de 330 g eluida con EtOAc del 0 al 5% en hexanos y con elución isocrática a EtOAc al 4,5% o 5% cuando el producto se eluyó. Las fracciones del producto se recogieron y proporcionaron 21,76 g de carbamato de *tert*-butilo (3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-clorofenil) (21,76 g, 60,8 mmol, 88 % de rendimiento)

como un sólido de color melocotón. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 9,43 (s, 1 H), 7,23-7,28 (m, 1 H), 7,22 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,09-7,16 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 0,99 (s, 9 H), 0,21 (s, 6 H). LCMS (Método 1): m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: Carbamato de (4-cloro-2-formil-5-hidroxifenil) de *terc*-butilo (J).

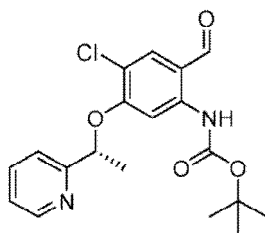
[0257]



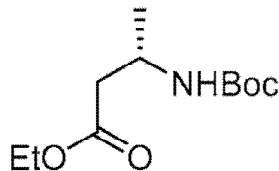
[0258] Un matraz de fondo redondo de 500 ml, de 3 bocas y secado en horno se cargó con carbamato de (3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-clorofenil) de *terc*-butilo (10 g, 27,9 mmol). Se unió un embudo de adición secado al horno y el sistema se lavó con nitrógeno. Se añadió éter etílico (113 ml) con una jeringa. La solución amarilla resultante se enfrió en un baño de acetonitril/hielo seco (hasta aproximadamente -40°C). Luego se añadió *t*-BuLi (1,7 M en pentano, 40 ml, 68,0 mmol) al embudo de adición con una cánula. La solución de *t*-BuLi se añadió gota a gota a la solución de éter (durante aproximadamente 10 minutos), tiempo durante el cual la solución de éter se volvió turbia gradualmente con un precipitado. La mezcla se agitó a aproximadamente -40°C durante 2,5 horas, luego se añadió DMF (11 ml) gota a gota con una jeringa (durante ~ 10 minutos), tiempo durante el cual los sólidos volvieron a la solución. El baño de acetonitril/hielo seco se reemplazó con un baño de hielo y la solución amarilla se agitó a 0°C durante 1,75 horas. La reacción se apagó entonces mediante la adición gota a gota de agua (25 ml), dando como resultado la formación de un precipitado de color naranja. Se retiró el baño de hielo y la muestra se diluyó con agua (125 ml), dando como resultado la disolución del precipitado. La mezcla se agitó, y las capas se separaron. La capa acuosa se acidificó a $\text{pH} \sim 4-5$ con AcOH. El precipitado resultante se extrajo con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar (4-cloro-2-formil-5-hidroxifenil)carbamato de *terc*-butilo como un sólido amarillo (4,79 g, 17,63 mmol, 63% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11,72 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 9,68 (*br s*, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,88 - 7,91 (m, 1H), 1,48 (s, 9 H). LCMS (Método 1): m/z 216 (M-56, pérdida de *t*-Bu).

Paso 3: (*R*)-*terc*-butil (4-cloro-2-formil-5-(1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)carbamato.

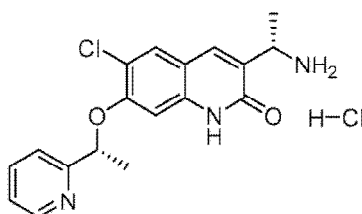
[0259]



[0260] Una mezcla de (*S*)-1-(piridin-2-il)etanol (454,3 mg, 3,69 mmol), (4-cloro-2-formil-5-hidroxifenil)carbamato de *terc*-butil (1 g, 3,68 mmol) y trifetilfosfina (1,158 g, 4,42 mmol) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió THF (40 ml) con una jeringa. La solución amarilla resultante se enfrió en un baño de hielo y luego se añadió gota a gota DIAD (0,86 ml, 4,42 mmol). El baño de hielo se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez que LCMS indicó que la reacción se había completado, se añadió gel de sílice y el disolvente se evaporó a presión reducida. La muestra se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía Biotage® MPLC (usando una columna de gel de sílice de 50 g eluida con 0 a 13% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 473,7 mg de un sólido blanco. LCMS y RMN son consistentes con (*R*)-*terc*-butil (4-cloro-2-formil-5-(1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)carbamato contaminado con material fenólico de partida ($\sim 5:1$ producto a material de partida por RMN). El material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 10,42 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,54-8,60 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,82 (*ddd*, $J = 7,8$ 0, 7,80, 1,80 Hz, 1H), 7,44 (*br d*, $J = 7,90$ Hz, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H), 5,64 (*q*, $J = 6,35$ Hz, 1 H), 1,67 (d, $J = 6,45$ Hz, 3 H), 1,46 (s, 9 H). LCMS (Método 1): m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4: (S)-etil 3-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoato (K).**[0261]**

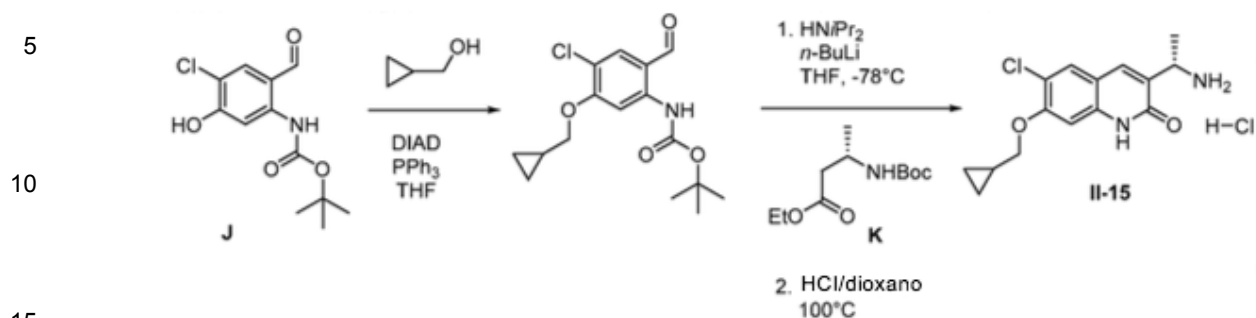
[0262] Una suspensión de ácido (S)-3-aminobutanoico (6,25 g, 60,6 mmol) en EtOH (27,5 ml) se enfrió en un baño de hielo. Luego se añadió gota a gota cloruro de tionilo (7,5 ml, 103 mmol) durante 40 minutos, tiempo durante el cual se disolvió el aminoácido. El baño de hielo se dejó fundir y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se mezcló con más EtOH (60 ml) y se evaporó nuevamente a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se disolvió en DCM (55 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota TEA (25 ml, 179 mmol) durante 15 minutos con agitación, dando como resultado una mezcla lechosa. A continuación se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (17 ml, 73,2 mmol). El baño de hielo se dejó fundir y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco días. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® 545 en un embudo Buchner y la torta del filtro se lavó con DCM (50 ml). El filtrado se lavó con ácido cítrico acuoso saturado (20 ml) y agua (2 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente. ¹H RMN es consistente con (S)-etil 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoato (13,47 g, 58,2 mmol, rendimiento del 96%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,95 (*br s*, 1 H), 4,15 (*q*, *J* = 7,13, 2 H), 3,98-4,10 (*m*, 1 H), 2,40-2,57 (*m*, 2 H), 1,44 (*s*, 9 H), 1,27 (*t*, *J* = 7,18, 3 H), 1,22 (*d*, *J* = 6,74, Hz, 3 H).

Paso 5 y 6: Hidrocloruro de 3-(S)-1-aminoetil-6-c- cloro-7-((R)-1-(piridin-2-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona (II-14).**[0263]**

[0264] Se colocaron un matraz de fondo redondo de 25 ml secado en horno y una barra de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se añadieron con una jeringa THF (2,25 ml) y diisopropilamina (0,27 ml, 1,894 mmol). La solución se enfrió utilizando un baño de hielo seco/acetona (-78°C) y se añadió gota a gota *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 1,15 ml, 1,84 mmol) durante 5 minutos. Después de agitarse durante 10 minutos, se añadió gota a gota (durante 5 minutos) una solución de (S)-etil 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoato K (115,3 mg, 0,499 mmol) en THF (0,5 ml). La solución se agitó durante 75 minutos a -78°C y luego una solución de (R)-*terc*-butil (4-cloro-2-formil-5-(1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)carbamato (188,7 mg, 0,501 mmol) en THF (1,0 mL) se añadió gota a gota con una jeringa. La solución de reacción se volvió amarilla cuando se añadió el aldehído. La reacción se agitó a -78°C durante 13 minutos y luego se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (2,5 ml). La mezcla se repartió entre EtOAc y agua (10 ml cada uno). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar una mezcla impura de isómeros de (3S)-etil 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-cloro-4-((R)-1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)(hidroxi)metil)butanoato como un aceite amarillo (344,8 mg; LCMS: *m/z* +608 [M+H]⁺). El material bruto (334 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml), se trató con HCl acuoso 12 M (0,125 ml) y se agitó a 110°C durante 90 minutos, tiempo durante el cual precipitó un material rojo. La mezcla se dejó enfriar y el sobrenadante se decantó y se desechó. Se añadió heptano (~ 4 ml) al precipitado rojo que quedaba en el fondo redondo y luego se evaporó a presión reducida para proporcionar 161,8 mg de un sólido rojo. El material se trituró con ⁱPrOH (5 ml) y el precipitado resultante se recogió en un embudo Hirsch y se lavó con ⁱPrOH (1 ml) y éter etílico (~ 20 ml) para proporcionar 3-(S)-1-aminoetilo-6-cloro-7-((R)-1-(piridin-2-il)etoxi)quinolin-2(1H)-onocloruro (104,2 mg, 0,274 mmol, 55% de rendimiento) como un sólido rojo, impuro pero adecuado para su uso como es. ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 8,81-8,87 (*m*, 1 H), 8,55-8,64 (*m*, 1 H), 8,18 (*d*, *J* = 7,92 Hz, 1 H), 7,96-8,04 (*m*, 1 H), 7,95 (*s*, 1 H), 7,85 (*s*, 1 H), 6,99 (*s*, 1 H), 5,98 (*q*, *J* = 6,84 Hz, 1 H), 4,48 (*q*, *J* = 6,84 Hz, 1 H), 1,86 (*d*, *J* = 6,45 Hz, 3 H), 1,64 (*d*, *J* = 6,74 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): *m/z* 344 [M+H]⁺.

Ejemplo 17 - Intermedio 11-15: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)quinolin-2(1H)ona

[0265]



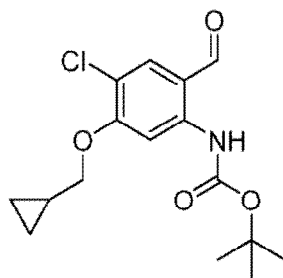
Paso 1: (4-Cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-formilfenil)carbamato de *tert*-butilo

[0266]

20

25

30



35

40

[0267] Una mezcla de ciclopropilmetanol (0,145 ml, 1,838 mmol), *tert*-butil (4-cloro-2-formil-5-hidroxifenil)carbamato **J** (499,4 mg, 1,838 mmol) y trifenilfosfina (579,4 mg, 2,209 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se añadió THF (20 ml) con una jeringa. La solución naranja resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota DIAD (0,43 ml, 2,184 mmol). El baño de hielo se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez que LCMS indicó que la reacción se había completado, se añadió gel de sílice y el disolvente se evaporó a presión reducida. La muestra se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía Biotage® MPLC usando una columna de gel de sílice de 25 g eluida con 0 a 3% de EtOAc en hexanos para proporcionar *tert*-butilo (4-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-formilfenil)carbamato (410,6 mg, 1,260 mmol, 68,6% de rendimiento) como un sólido amarillento. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,57 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 7,95-8,00 (m, 2 H), 4,02 (d, *J* = 7,04 Hz, 2 H), 1,49 (s, 9 H), 1,23-1,31 (m, 1 H), 0,57-0,66 (m, 2 H), 0,38-0,46 (m, 2 H). LCMS (Método 1): *m/z* 270 (pérdida de *t*-Bu).

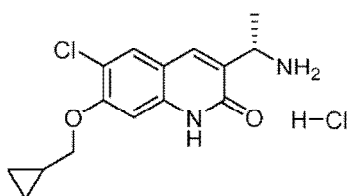
45

Paso 2 y 3: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona clorhidrato (II-15).

[0268]

50

55



60

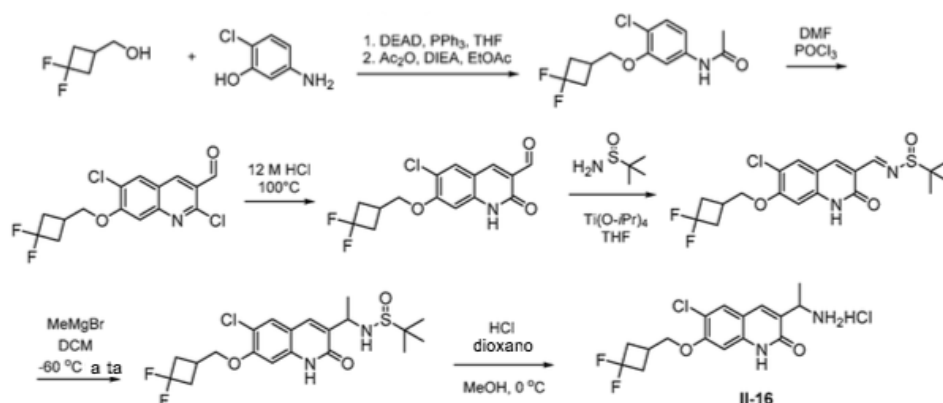
65

[0269] Un matraz de 25 ml y agitación por barra de fondo redondo secado al horno se colocaron bajo una atmósfera de nitrógeno y THF (5,6 ml) y diisopropilamina (0,53 ml, 3,72 mmol) se añadieron por jeringa. La solución se enfrió en un baño de hielo seco/acetona (*a* -78°C) y se añadió gota a gota *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 2,35 ml, 3,76 mmol) durante un período de 5 minutos. Después de agitarse durante 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de (S)-etil 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoato **K** (286 mg, 1,238 mmol) en THF (1,25 ml) (durante 5 minutos). La solución se agitó durante 80 minutos a -78°C y se añadió una solución de *tert*-butil (4-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-formilfenil)carbamato (403,2 mg, 1,238 mmol) en THF (2,5 ml) gota a gota con jeringa. La solución de reacción se volvió amarilla cuando se añadió el aldehído. La reacción se agitó a -78°C durante 12 minutos y luego se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (6 ml). La mezcla se repartió entre EtOAc y agua (25

ml cada una) y la capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 724,5 g de un aceite amarillento. El material se disolvió en 1,4-dioxano (12,5 ml), se trató con HCl 12 M (acuoso; 0,32 ml) y se agitó a 110°C durante 70 minutos, tiempo durante el cual la solución se espesó con un precipitado rosa. La muestra se dejó enfriar y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 1,13 g de un sólido rojo fibroso. El material se trituró con *i*-PrOH (15 ml) y el precipitado resultante se recogió en un embudo Buchner y se lavó con *i*-PrOH (20 ml) y éter etílico (~60 ml) para proporcionar (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)quinolin-2(1H)-onocloruro (146,1 mg, 0,444 mmol, 36% de rendimiento) como un sólido blanco como el papel. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,13 (*br s*, 1 H), 8,21 (*br s*, 3 H), 7,98 (*s*, 1 H), 7,86 (*s*, 1 H), 6,98 (*s*, 1 H), 4,32-4,46 (*m*, 1 H), 3,96 (*d*, $J = 6,40$ Hz, 2 H), 1,51 (*d*, $J = 6,70$ Hz, 3 H), 1,21-1,35 (*m*, 1 H), 0,55-0,68 (*m*, 2 H), 0,35-0,46 (*m*, 2 H). LCMS (Método 1): m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

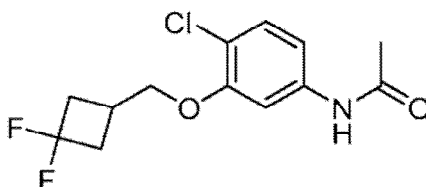
Ejemplo 18 - Intermedio 11-16: 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolin-2(1H)-ona

[0270]



Paso 1: N-(4-cloro-3-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)fenil)acetamida.

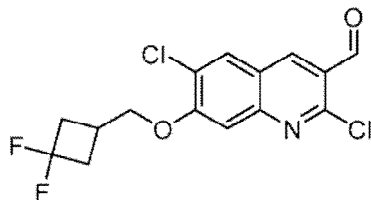
[0271]



[0272] Se colocó una solución de 5-amino-2-clorofenol (3 g, 20,90 mmol) (3,3-difluorociclobutil)metanol (2,66 g, 21,78 mmol) en THF (375 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con DEAD (3,90 ml, 24,63 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez que el LCMS indicó una progresión adecuada de la reacción, el gel de sílice se añadió a la solución y se evaporó a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía Biotage® MPLC (utilizando 340 g de columna de gel de sílice eluida con 0 a 100% de EtOAc en hexanos con elución isocrática cuando se eluyeron los picos) para proporcionar 3,89 g del compuesto del título como un líquido marrón. La LCMS fue consistente con 4-cloro-3-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)anilina impura (m/z 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$). La muestra se disolvió en EtOAc (80 ml) y se trató con DIEA (3,00 ml, 17,18 mmol) y Ac_2O (1,60 ml, 16,96 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó con agua y salmuera (50 ml cada una), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía Biotage® MPLC (usando una columna de gel de sílice de 50 g, se eluyó con 0 a 50% de EtOAc en hexanos con elución isocrática cuando se eluyeron los picos) para proporcionar 3,16 g del compuesto del título en forma de aceite de color marrón claro, que lentamente se cristaliza en reposo. LCMS y ^1H RMN son consistentes con N-(4-cloro-3-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)fenil)acetamida (3,16 g, 10,91 mmol, 52% de rendimiento). En RMN un protón está oscurecido por la señal del solvente. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11,91 (*s*, 1 H), 8,54-8,67 (*m*, 1 H), 7,80-7,95 (*m*, 2 H), 7,68 (*s*, 1 H), 7,56 (*d*, $J = 7,30$ Hz, 1 H), 7,34-7,44 (*m*, 1 H), 7,29 (*d*, $J = 9,10$ Hz, 1 H), 7,13-7,22 (*m*, 1 H), 7,03 (*s*, 1 H), 6,31 (*br s*, 1 H), 6,22 (*d*, $J = 7,90$ Hz, 1 H), 5,30 (*s*, 2 H), 4,10-4,26 (*m*, 2 H), 3,78 (*s*, 3 H). LCMS (Método 1): m/z 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: **2,6-dicloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolina-3-carbaldehído.**

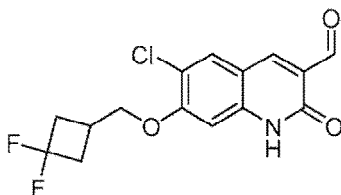
[0273]



[0274] Un tubo se tapó con un septo y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió DMF (2,15 ml, 27,8 mmol) con una jeringa y la mezcla de reacción resultante se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota POCl_3 (8,40 ml, 90 mmol) con una jeringa (10 minutos), tiempo durante el cual precipitó un material blanco. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 minutos y la mezcla se trató con N-(4-cloro-3-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)fenil)acetamida (2,44 g, 8,42 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante dos días. La solución roja espesa resultante se pipeteó en hielo, dando como resultado un precipitado amarillo. El precipitado se recogió en un embudo Buchner, se lavó con agua (~500 ml) y se secó para proporcionar 2,38 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. LCMS y ^1H RMN están de acuerdo con 2,6-dicloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolina-3-carbaldehído (2,38 g, 6,88 mmol, 82% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 10,31-10,36 (m, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 4,37 (d, $J = 4,69$ Hz, 2 H), 2,53-2,84 (m, 5 H). LCMS (Método 1): m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3: **6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído.**

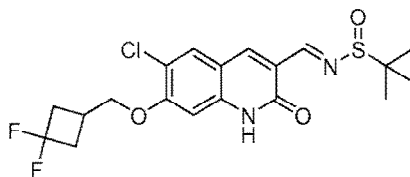
[0275]



[0276] Una solución de 2,6-dicloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolina-3-carbaldehído (2,66 g, 7,68 mmol) en HCl concentrado (75 ml) se agitó a 100°C durante un día durante el cual se formó una corteza roja en la superficie del matraz. La mezcla se diluyó con agua (800 ml), dando como resultado la formación de un precipitado rojo. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 días. El precipitado se recogió luego en un embudo Buchner, se lavó con agua (1 L) y se secó al vacío a 50°C para proporcionar 2,16 g del compuesto del título en forma de un sólido rojo. LCMS y ^1H RMN son consistentes con 6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (2,16 g, 6,59 mmol, 86% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,21 (s, 1 H), 10,16-10,18 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 4,20 (d, $J = 4,10$ Hz, 2 H), 2,54-2,80 (m, 5 H). LCMS (Método 1): m/z +328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4: **(E)-N-((6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano 2-sulfonamida.**

[0277]

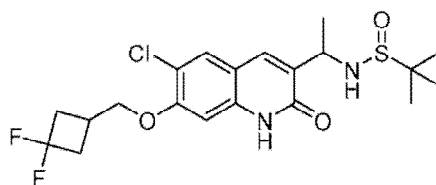


[0278] Una mezcla de 6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (499,6 mg, 1,525 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfonamida (222,1 mg, 1,832 mmol) en un matraz de fondo redondo de 25 ml bajo una atmósfera de nitrógeno. THF (3,0 ml) y titanio (IV) isopropóxido ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (0,90 ml, 3,07 mmol) se añadieron con una jeringa, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez que LCMS indicó que la reacción estaba cerca, la reacción se detuvo mediante la adición gota a gota de una solución acuosa

saturada de NH₄Cl (2 ml). El material se trituró luego con EtOAc (100 ml) y el precipitado resultante se filtró a través de Celite®. La torta del filtro se lavó con EtOAc (50 ml), se trató con ultrasonidos en EtOAc durante 15 minutos y se filtró usando un embudo Buchner. Los filtrados se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 413 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. LCMS y ¹H RMN son consistentes con (E)-N-((6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (413 mg, 0,958 mmol, 62,9% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,21 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,19 (d, *J* = 4,40 Hz, 2 H), 2,55-2,79 (m, 5 H), 1,19 (s, 9 H). LCMS (Método 1): *m/z* 431 [M+H]⁺.

Paso 5: N-(1-(6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

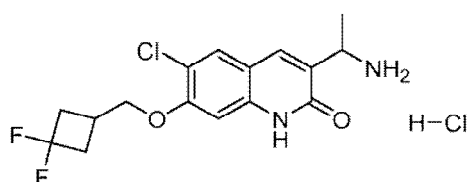
[0279]



[0280] [E]-N-((6-Cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (411,3 mg, 0,955 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DCM (7,6 ml) y la suspensión se enfrió en un baño de hielo seco/cloroformo (a aproximadamente -60°C). Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (MeMgBr, 3M en éter) (0,95 ml, 2,85 mmol). El baño frío se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, dando como resultado una solución de color naranja. Una vez que el LCMS indicó la finalización de la reacción, la solución se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con agua (5 ml), dando como resultado la precipitación. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema de cromatografía Biotage® MPLC (eluido con 0 a 5% de MeOH en DCM con elución isocrática a 3,2% de MeOH) para proporcionar 345,5 mg del compuesto del título como una espuma frágil marrón. LCMS y ¹H RMN son consistentes con N-(1-(6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (345,5 mg, 0,773 mmol, 81% de rendimiento). RMN muestra una mezcla ~ 1:1 de diastereómeros. LCMS (Método 1): *m/z* 447 [M+H]⁺.

Paso 6: Hidrocloruro de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolin-2(1H)-ona (II-16).

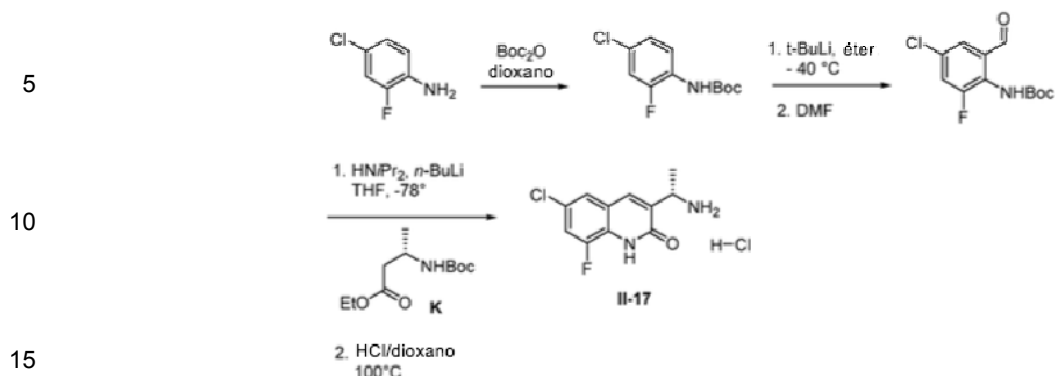
[0281]



[0282] Una solución de N-(1-(6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (342,7 mg, 0,767 mmol) en MeOH (7,0 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con 4M HCl en 1,4-dioxano (4 mL). La solución se agitó luego durante 25 minutos. Los disolventes se evaporaron a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se trituró con 20 ml de éter etílico y el precipitado resultante se recogió en un embudo Hirsch y se lavó con más éter etílico para proporcionar 271,4 mg de una solución rosa. LCMS y ¹H RMN son consistentes con el hidrocloruro de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolin-2(1H)-ona (271,4 mg, 0,716 mmol, 93% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 7,95 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 4,48-4,55 (m, 1 H), 4,20 (d, *J* = 4,10 Hz, 2 H), 2,56 - 2,79 (m, 5 H), 1,68 (d, *J* = 7,04 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): *m/z* 343 [M+H]⁺.

Ejemplo 19 -- Intermedio 11-17: (5)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

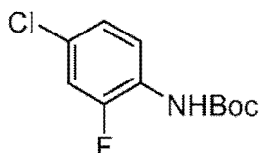
[0283]



Paso 1: (4-cloro-2-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo.

20 [0284]

25



30

[0285] Una solución de 4-cloro-2-fluoroanilina (2 g, 13,74 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,4 ml, 27,6 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó a reflujo durante 2 horas. días. Entonces se evaporó el disolvente. El aceite resultante se diluyó con MeOH, agua y solución acuosa de hidróxido de amonio (10 ml cada uno) y se agitó vigorosamente durante 45 minutos. La capa inferior orgánica se separó. El material orgánico se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), solución acuosa de HCl al 3,6% (2 x 50 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y luego nuevamente con agua (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar (4-cloro-2-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (3,0011 g, 12,22 mmol, 89% de rendimiento) como un líquido rojizo que solidificó en reposo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,12 (s, 1 H), 7,63 (t, *J* = 8,65 Hz, 1 H), 7,42 (dd, *J* = 10,85, 2,35 Hz, 1 H), 7,18-7,24 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H). LCMS (Método 1): *m/z* 246 [M+H]⁺.

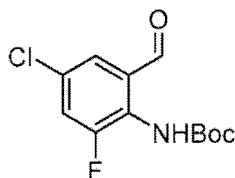
35

40

Paso 2: (4-Cloro-2-fluoro-6-formilfenil)carbamato de *tert*-butilo.

45 [0286]

50



[0287] Se equipó un matraz de fondo redondo de 500 ml de 3 bocas secado al horno con un embudo de adición secado al horno y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron mediante una jeringa (4-cloro-2-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (5,44 g, 22,14 mmol) y éter etílico (91 ml). La solución transparente se enfrió en un baño de acetonitril/hielo seco (aproximadamente a -40°C). Se añadió *tert*-butillitio (1,7 M en pentano, 33 ml, 22,14 mmol) al embudo de adición con una cánula. La solución de *t*-BuLi se añadió gota a gota a la solución de éter (durante aproximadamente 10 minutos), tiempo durante el cual la solución de éter comenzó a volverse naranja. La solución se agitó a aproximadamente -40°C durante 2 horas, tiempo durante el cual progresivamente se volvió más naranja. Se añadió gota a gota DMF (8,7 ml, 112 mmol) (durante ~ 10 minutos), dando como resultado la precipitación de un sólido amarillo. El baño de hielo seco/MeCN se reemplazó por un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se detuvo luego mediante la adición gota a gota de agua (20 ml), dando como resultado una mezcla marrón y se retiró el baño de hielo. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 5,45 g de

55

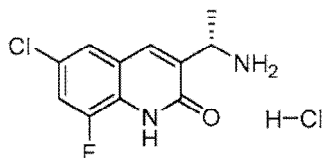
60

65

un sólido negro aceitoso. El material se trituró con hexanos (50 ml), se recogió en un embudo Buchner y se lavó con más hexanos para proporcionar 2,73 g de carbamato de *tert*-butilo (4-cloro-2-fluoro-6-formilfenil) en forma de un polvo amarillo. El filtrado se evaporó a presión reducida, el residuo se trituró en hexanos (~15 ml) y el sólido amarillo resultante se recogió en un embudo Hirsch para proporcionar una segunda cosecha del compuesto del título (0,66 g). Se recuperó un total de 3,39 g (12,4 mmol, 56% de rendimiento) de carbamato de *tert*-butil (4-cloro-2-fluoro-6-formilfenil). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,93 (d, *J* = 0,88 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 7,81-7,90 (m, 1 H), 7,55-7,61 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H). LCMS (Método 1): *m/z* 296 [M+Na].

Pasos 3 y 4: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona clorhidrato (II-17).

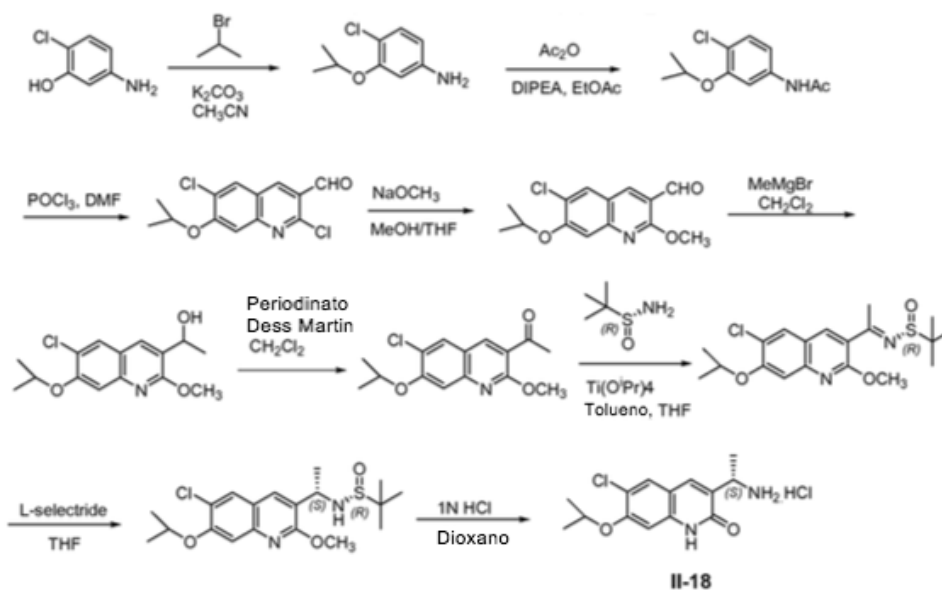
[0288]



[0289] Se colocaron un matraz de fondo redondo de 200 ml secado al horno y una barra de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. THF (17 ml) y diisopropilamina (1,59 ml, 11,16 mmol) se agregaron con una jeringa. La solución resultante se enfrió en un baño de hielo seco/acetona (a aproximadamente -78°C) y luego se añadió gota a gota *n*-butilitio (1,6 M en hexano, 7,1 ml, 11,36 mmol) durante un período de 5 minutos. Después de agitarse durante 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de (S)-etil 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoato **K** (860,7 mg, 3,72 mmol) en THF (3,75 ml) durante 5 minutos. La solución se agitó durante 80 minutos a -78°C y luego se agregó una solución de carbamato de *tert*-butil (4-cloro-2-fluoro-6-formilfenil) (1016,4 mg, 3,71 mmol) en THF (7,5 ml) gota a gota con jeringa. La reacción se agitó a -78°C durante otros 22 minutos y luego se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (17 ml). La mezcla se repartió entre EtOAc y agua (100 ml cada uno). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 1,88 g del compuesto del título como una goma naranja. El material se disolvió en 1,4-dioxano (38 ml), se trató con HCl acuoso 12 M (0,96 ml) y se agitó a 110°C durante 50 minutos. La muestra se dejó enfriar. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 1,24 g de un sólido rojo. El material se trituró en IPA (25 ml), se recogió en un embudo Hirsch y se lavó secuencialmente con IPA (5 ml) y éter etílico (~20 ml) para proporcionar (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona clorhidrato (370,4 mg, 1,337 mmol, 36% de rendimiento) como un sólido rojo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,41 (s, 1 H), 8,33 (*br s*, 3 H), 8,10 (s, 1 H), 7,67-7,76 (m, 2 H), 4,38- 4,53 (m, 1 H), 1,52 (d, *J* = 7,04 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): *m/z* 241 [M+H]⁺.

Ejemplo 20 - Intermedio 11-18: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-isopropoxi quinolin-2(1H)-ona

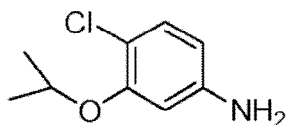
[0290]



Paso 1: 4-Cloro-3-isopropoxianilina

[0291]

5

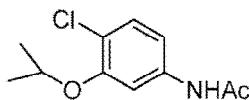


10 [0292] Se sometió a reflujo una mezcla de 5-amino-2-clorofenol (20 g, 139 mmol) y 2-bromopropano (26 mL, 278 mmol) y K_2CO_3 (38,4 g, 278 mmol) en CH_3CN (300 mL) a 24°C. h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con acetato de etil (150 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por ISCO (SiO_2 : Hex/EtOAc 0 a 40%) para dar el compuesto del título, 4-cloro-3-isopropoxianilina (22,6 g, 87%).

15 **Paso 2: N-(4-cloro-3-isopropoxifenil)acetamida**

[0293]

20

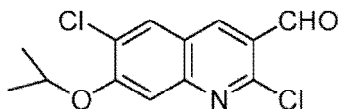


25 [0294] A una mezcla de 4-cloro-3-isopropoxianilina (22,5 g, 121 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se añadió DIPEA (42 ml, 242 mmol) seguido de anhídrido acético (17 ml, 181 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción, se añadió agua (100 ml) y se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con 1N HCl (ac., 200 ml), salmuera (150 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución se filtró y se concentró. El residuo crudo se recrystalizó en CH_2Cl_2 /hexanos para dar el compuesto deseado N-(4-Cloro-3-isopropoxifenil)acetamida (19,6 g, 71%).

30 **Paso 3: 2,6-dicloro-7-isopropoxiquinolina-3-carbaldehído**

[0295]

35



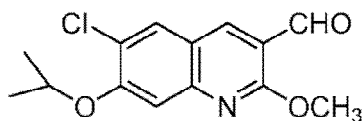
40

45 [0296] Se añadió DMF (15 ml, 193,6 mmol) a un tubo de sellado de 350 ml y se enfrió a 0°C. A esta solución se le añadió oxicloruro de fósforo (60,1 ml, 645,6 mmol) gota a gota durante 40-50 min. La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente, seguido de la adición de N-(4-cloro-3-isopropoxifenil)acetamida (14,7 g, 64,5 mmol) en porciones y se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente sobre hielo triturado. El precipitado amarillo se filtró, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5 durante la noche para proporcionar 2,6-dicloro-7-isopropoxiquinolina-3-carbaldehído como un sólido amarillo (17,5 g, 95%).

50 **Paso 4: 6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolina-3-carbaldehído**

[0297]

55



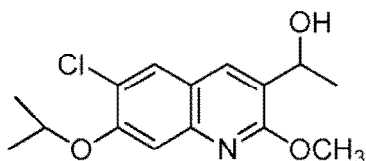
60

65 [0298] A 2,6-dicloro-7-isopropoxiquinolina-3-carbaldehído (5,8 g, 20,4 mmol) en un co-disolvente de MeOH: THF (1:1, 100 ml) se añadió NaOMe (2,2 g, 40,8 mmol) en porciones a ta. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente (rt), la reacción se detuvo con una solución acuosa de NH_4Cl (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó por cromatografía flash con hexano/EA (3:1) para dar 6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolina-

3-carbaldehído (5,07 g, 89%) como un sólido amarillo.

Paso 5: 1-(6-Cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etanol

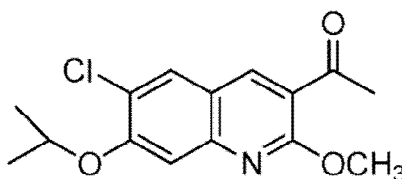
5 **[0299]**



15 **[0300]** A 6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolina-3-carbaldehído (5,07 g, 18,17 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se le añadió una solución de MeMgCl en THF (3 M, 9,1 mL, 27,2 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se detuvo con una solución acuosa de NH_4Cl (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con hexano/EA (3:1) para dar el compuesto 1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il) etanol (4,06 g, 76%).

Paso 6: 1-(6-Cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etanona

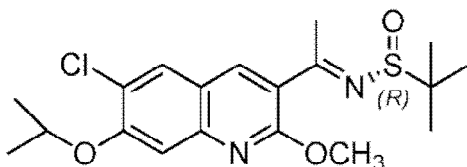
25 **[0301]**



35 **[0302]** A 1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etanol (4,06 g, 13,8 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) a temperatura ambiente se añadió DMP (7,0 g, 16,5 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se detuvo con una solución acuosa de NaHCO_3 y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Después de agitarse durante 15 minutos, ambas capas se volvieron transparentes. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml X 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con hexano/EA (4:1) para dar 1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etanona (3,67 g, 72%) como un sólido blanco.

Paso 7: (R,E)-N-(1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida

45 **[0303]**

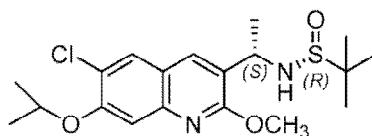


55 **[0304]** A 1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etanona (3,67 g, 12,5 mmol) en THF/tolueno (20 mL: 400 mL) a la temperatura ambiente se agregó (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,03 g, 25 mmol) y $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (11 ml, 37,5 mmol). La reacción se sometió a reflujo con un aparato Dean-Stark. Después de que la reacción se calentó a reflujo durante 4 h y se eliminaron 150 ml de disolvente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y se añadieron 50 ml de EtOAc al residuo, seguido de la adición de 20 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Después de agitarse durante 10 minutos, el sólido se eliminó a través de una capa de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (200 ml X 2), se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexano/EA (1:1) para dar el compuesto del título (4,32 g, 87%).

Paso 8: (R)-N-(S)-1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[0305]

5

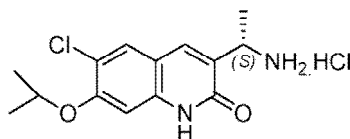


10 [0306] A (*R,E*)-*N*-(1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,32 g, 10,9 mmol) En THF (100 ml) a -78°C , se añadió L-selectride 1 M (14,2 ml, 14,2 mmol) en THF gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y luego se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con hexano/EA (1:1) para dar el compuesto deseado (3,58 g, 82%).

15 **Paso 9: Sal de hidrocloreuro de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-isopropoxiquinolin-2(1H)-ona (II-18).**

[0307]

20



25

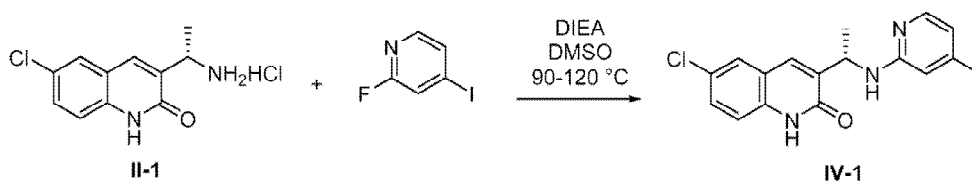
30 [0308] A (*R*)-*N*-(*S*)-1-(6-cloro-7-isopropoxi-2-metoxiquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,58 g, 8,99 mmol) en dioxano (50 ml) se añadió 2 N HCl (50 ml) a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reflujo durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se secó a vacío para proporcionar el **II-18** en bruto, que se purificó adicionalmente por trituración ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{hexano}$) para dar el compuesto **II-18** puro (2,44 g, 86%) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,10 (s, 1H), 8,29 (br, s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,52 (d, $J = 6, 87$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J = 6,03$ Hz, 6H). LCMS (Método 3, APCI): TR = 8,06 min, $m/z = 281,1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

35

40 **Ejemplo 21 - Intermedio IV-1: (S)-6-cloro-3-(1-(4-yodopiridin-2-ilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona.**

[0309]

40



45

50 [0310] Una mezcla de (*S*)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona clorhidrato **II-1** (99,4 mg, 0,384 mmol) y 2-fluoro-4-yodopiridina (90,8 mg, 0,407 mmol) se trató con DMSO (1,3 ml) y DIEA (0,20 ml, 1,145 mmol). La solución se agitó a 90°C durante seis horas, luego a 100°C durante dos días, luego a 120°C durante un día. La muestra se mezcló con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de columna de gel de sílice, 0 a 50% de EtOAc en hexanos, con elución isocrática a 42% de EtOAc) para proporcionar (*S*)-6-cloro-3-(1-(4-yodopiridina-2-ilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona **IV-1** (50,7 mg, 0,119 mmol, 31,1% de rendimiento) como un sólido amarillento. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11,94 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,59 (d, $J = 5,28$ Hz, 1 H), 7,47 (dd, $J = 8,79, 2,05$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,50$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 7,04$ Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,79 (dd, $J = 5,42, 1,32$ Hz, 1 H), 4,99 - 5,13 (m, 1 H), 1,38 (d, $J = 6,74$ Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Ta 2,15 min., M/z 425,8 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

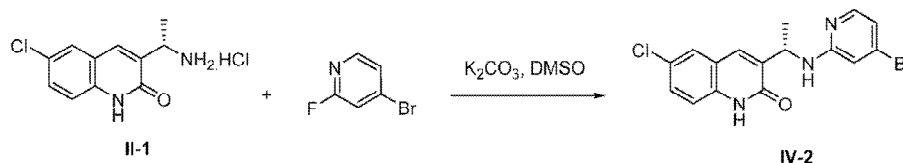
60

65 **Ejemplo 22 - Intermedio IV-2: (S)-3-(1-(4-bromopiridin-2-il)amino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona**

[0311]

65

5



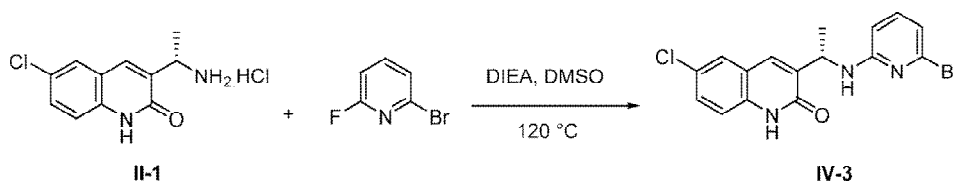
10 **[0312]** En un tubo sellado bajo flujo de nitrógeno, se combinaron 4-bromo-2-fluoropiridina (1,0 g, 5,7 mmol), hidrocloreto de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona **II-1** (500 mg, 1,9 mmol) y K_2CO_3 (0,54 g, 4,0 mmol) en 4 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se agitó a 110-115°C durante 3,5 h en un tubo sellado, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El crudo se purificó por ISCO, usando 40 g de columna de SiO_2 con un gradiente de elución de EtOAc en CH_2Cl_2 , para proporcionar 175 mg (24% de rendimiento) del compuesto del título **IV-2**, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 11,66 (*br s*, 1H), 7,89 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J_1 = 5,5$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,55 (b R^d , 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 1,61 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS (Método 3), Ta 3,70 min. m/z 378,0/380,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. MP = 124-125°C.

20

Ejemplo 23 - Intermedio IV-3: (S)-3-(1-(6-bromopiridin-2-ilamino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona

[0313]

25



30

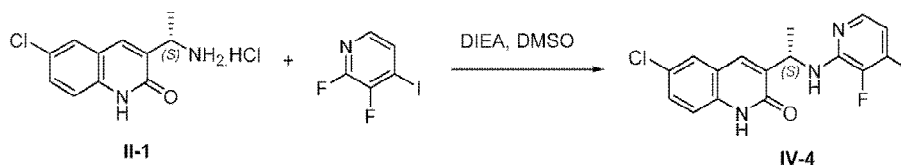
35 **[0314]** Una mezcla de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona clorhidrato **II-1** (59,8 mg, 0,231 mmol) y 2-bromo-6-fluoropiridina (41,2 mg, 0,234 mmol) en DMSO (0,60 ml) se trató con DIEA (0,12 ml, 0,687 mmol) y se agitó a 90°C durante veinte horas, luego a 120°C durante un día. La muestra se mezcló con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de columna de gel de sílice, 0 a 50% de EtOAc en hexanos, con elución isocrática a 42% de EtOAc) para proporcionar (S)-3-(1-(6-bromopiridin-2-ilamino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona **IV-3** (56,2 mg, 0,148 mmol, rendimiento del 64,3 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11,98 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,49 (dd, $J = 8,79$, 2,05 Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 7,33$ Hz, 1 H), 7,24 - 7,35 (m, 2 H), 6,63 (d, $J = 7,04$ Hz, 1 H), 6,44 (d, $J = 8,20$ Hz, 1 H), 4,91 - 5,05 (m, 1 H), 1,40 (d, $J = 6,74$ Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Ta 2,59 min., m/z 378, 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

Ejemplo 24 - Intermedio IV-4: (S)-6-cloro-3-(1-((3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino)etil)quinolin-2(1H)-ona

[0315]

50



55

60 **[0316]** Una mezcla de hidrocloreto de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona **II-1** (6,93 g, 26,74 mmol), 2,3-difluoro-4-yodopiridina (6,5 g, 26,97 mmol) y K_2CO_3 (11,1 g, 80,31 mmol) en DMSO (70 ml) se calentaron a 110°C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo triturado. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó por ISCO (SiO_2 : hexanos/EtOAc 0 a 100%) seguido de trituración con hexanos-isopropanol para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,27 g, 28%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,95 (*br s*, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 5,25-5,18 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS (método 3): Ta 5,14 min, m/z 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65

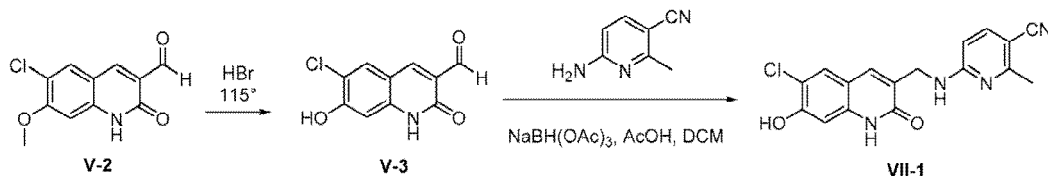
Ejemplo 25 - Intermedio VII-1: 6-(((6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-

metilnicotinonitrilo

[0317]

5

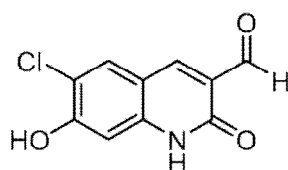
10



Paso 1: 6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído V-3.

15 [0318]

20



25

30

[0319] Una suspensión de 6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído V-2 (ver Paso 2, en preparación de II-6; máximo 39,0 mmol) en 48% de ácido bromhídrico (210 ml) se calentó en un baño a 110°C. Después de una hora la temperatura del baño se elevó a 115°C y, después de otros ~ 30 minutos, la suspensión se disolvió. La solución se calentó a 115°C durante cuatro días, tiempo durante el cual se formó una pequeña cantidad de precipitado marrón. La mezcla se vertió en agua y se diluyó a 2 l, dando como resultado una mayor precipitación. El precipitado se recogió en un embudo Buchner, se lavó con agua (800 ml) y se secó en un horno de vacío para proporcionar 6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (6,47 g, 28,9 mmol, 74,2% de rendimiento) como un sólido marrón, impuro pero adecuado para su uso. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,11 (s, 1 H), 11,67 (s, 1 H), 10,13 - 10,18 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H). LCMS (Método 1): Ta 1,74 min., M/z 224,0 [M+H]⁺.

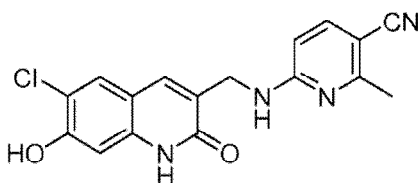
35

Paso 2: 6-(((6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-metilnicotinonitrilo (VII-1).

40 [0320]

40

45



VII-1

50

55

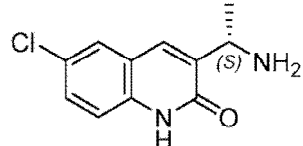
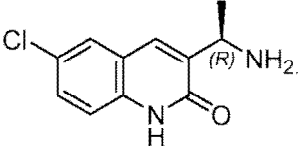
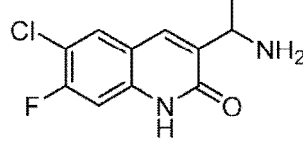
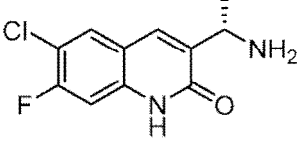
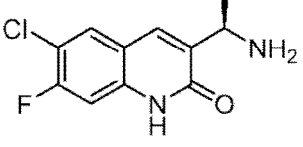
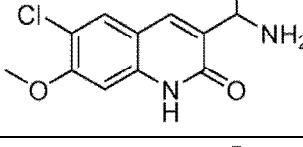
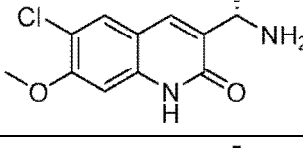
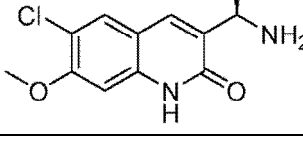
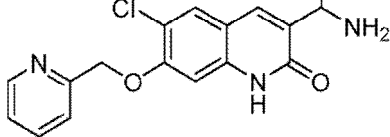
60

65

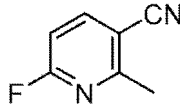
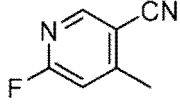
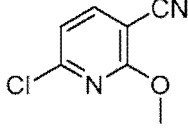
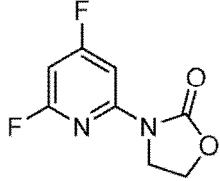
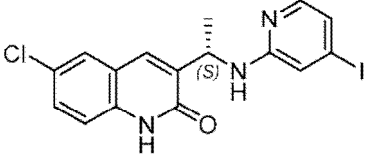
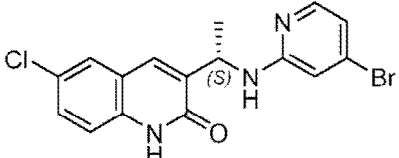
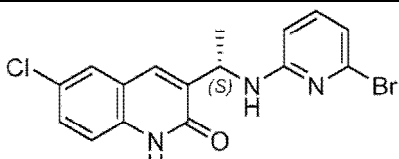
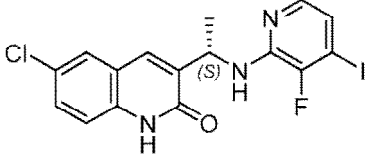
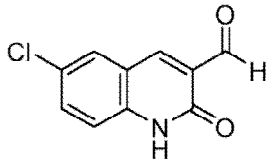
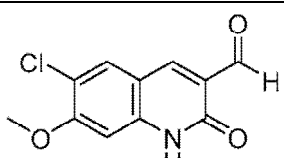
[0321] Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con 6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído V-3 en bruto (0,333 g, 0,671 mmol), 6-Amino-2-metilnicotinonitrilo (0,089 g, 0,671 mmol), MeOH (aproximadamente 4 ml) y tolueno (aproximadamente 10 ml). La suspensión se calentó brevemente con una pistola de calor, luego se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en tolueno fresco (aproximadamente 10 ml), que también se eliminó a presión reducida. El residuo sólido amarillo-naranja resultante se recogió en DMA (2 ml) y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,384 g, 1,811 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó luego a 50°C. El análisis de LCMS después de 16 h mostró un consumo completo de aldehído. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio adicional (0,16 g, 0,755 mmol). La calefacción se prolongó durante cuatro horas más. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con una solución sat. ac. NaHCO₃ (ca 10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se formó un ligero precipitado. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua. La LCMS de los licores sólidos y madre mostró que el producto está en los licores madre. Los licores madre se extrajeron dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron a presión reducida. El disolvente residual DMA se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se trituro luego con 1N HCl. La suspensión se filtró. El sólido se enjuagó con 1 N HCl seguido de agua. LCMS confirma que la aminopiridina no reaccionada se eliminó de esta manera y que el sólido es el producto VII-1 deseado, razonablemente puro, (35 mg, 15,3% de rendimiento) para el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm

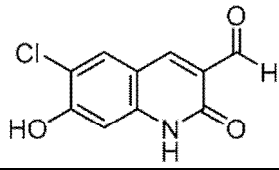
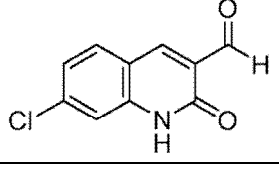
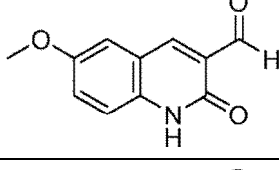
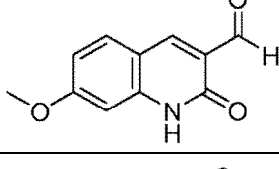
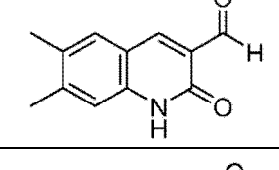
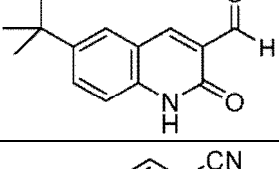
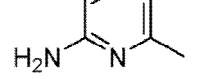
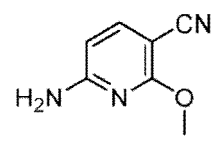
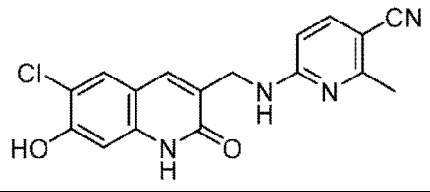
11,76 (s, 1 H), 10,8 8 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,65 (bs, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,45 (bs, 1 H), 4,30 (bs, 2 H), 2,42 (s, 3 H). LCMS (Método 4): Ta 1,49 min., M/z 341,11 [M+H]⁺.

Tabla 1: Los intermedios listados en la Tabla 1 se prepararon utilizando los métodos descritos anteriormente o se obtuvieron de fuentes comerciales.

Intermedio N°	Nombres químicos	Estructura
II-1	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona	
II-2	(R)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona	
II-3	3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona	
II-4	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona	
II-5	(R)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona	
II-6	3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona	
II-7	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona	
II-8	(R)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona	
II-9	3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona	

II-10	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona	
II-11	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona	
II-12	(R)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinoxalin-2(1H)-ona	
II-13	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinoxalin-2(1H)-ona	
II-14	(3-((S)-1-aminoetil)-6-cloro-7-((R)-1-(piridin-2-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona	
II-15	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona	
II-16	3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolin-2(1H)-ona	
II-17	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona	
II-18	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-isopropoxi quinolin-2(1H)-ona	
III-1	6-cloro-4-metoxinicotinonitril	

III-2	6-fluoro-2-metilnicotinonitril	
III-3	6-fluoro-4-metilnicotinonitril	
III-4	6-cloro-2-metoxinicotinonitril	
III-5	3-(4,6-difluoropiridin-2-il)oxazolidin-2-ona	
IV-1	(S)-6-cloro-3-(1-((4-yodopiridin-2-il)amino)etil)quinolin-2(1H)-ona	
IV-2	(S)-3-(1-((4-bromopiridin-2-il)amino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona	
IV-3	(S)-3-(1-((6-bromopiridin-2-il)amino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona	
IV-4	(S)-6-cloro-3-(1-((3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino)etil)quinolin-2(1H)-ona	
V-1	6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído	
V-2	6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído	

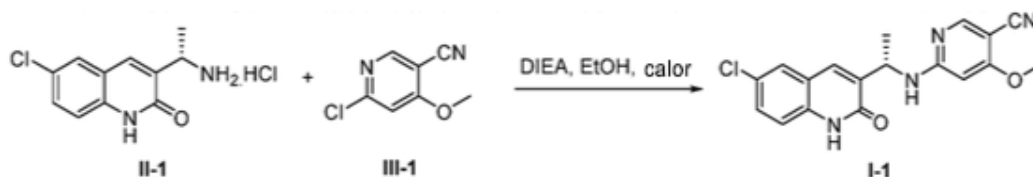
5	V-3	6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído	
10	V-4	7-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído	
15	V-5	6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído	
20	V-6	7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído	
25	V-7	6,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído	
30	V-8	6-(tert-butil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído	
35	VI-1	6-amino-2-metilnicotinonitril	
40	VI-2	6-amino-2-metoxinicotinonitril	
45	VII-1	6-(((6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-metilnicotinonitril	
50	Nota: Todas las aminas son sales de clorhidrato, excepto que II-5a es sal de TFA		
55			

60 **Ejemplo 26 - 6-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-4-metoxi piridina-3-carbonitril (1-1).**

[0322]

65

5



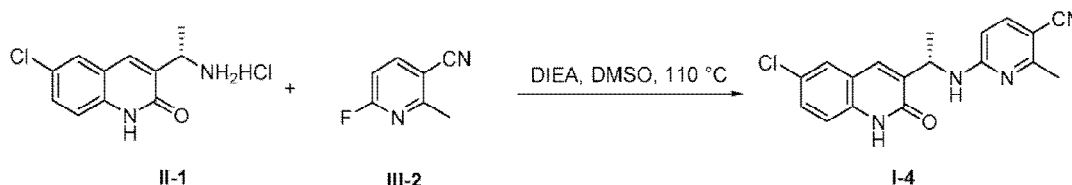
10 **[0323]** En un recipiente de microondas de 80 ml se combinaron 6-cloro-4-metoxinicotinonitrilo **III-1** (1g, 60 mmol), hidrocloreto de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona **II-1** (1,34 g, 53 mmol) y DIEA (1,98 ml, 11,4 mmol) en 21 ml de EtOH (200 pruebas). La mezcla de reacción se calentó con microondas a 140°C durante 4h 30 min, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad a presión reducida y se purificó dos veces con ISCO, usando 40 g de columna "oro" con un gradiente de elución de EtOAc en CH₂Cl₂, proporcionando compuesto del título **I-1**.

15 (478 mg, 24% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm: 11,99 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,41 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,46 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (dd, *J*₁ = 8,52 Hz, *J*₂ = 2,46 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,52 Hz, 1H), 6,25 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS (Método 3): Ta 4,38 min, *m/z* 355,1 [M+H]⁺. MP: 248-249°C.

20 **Ejemplo 27 -- (S)-6-(1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etilamino)-2-metil nicotinonitrilo. (1-4).**

[0324]

25



30

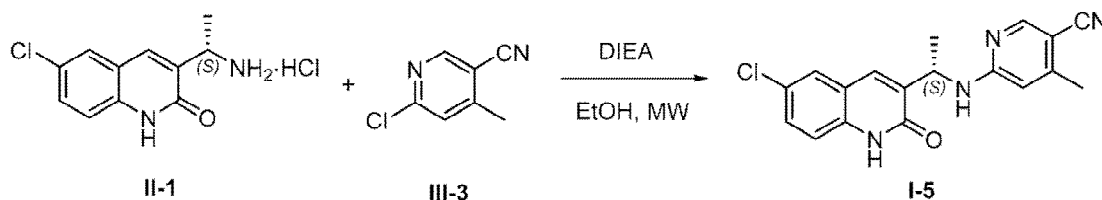
35 **[0325]** Una mezcla de 6-fluoro-2-metilnicotinonitrilo **III-2** (28,6 mg, 0,210 mmol) y hidrocloreto de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona **II-1** (49,6 mg, 0,191 mmol) se trató con DMSO (1,4 ml) y DIEA (0,10 ml, 0,573 mmol). La solución se agitó a 110°C durante dos horas. LCMS indicó que la reacción se había completado. La muestra se mezcló con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de columna de gel de sílice, 0 a 50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título **1-4** (51,5 mg, 0,145 mmol, 76% de rendimiento, HPLC de pureza >95% a 220 nm) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,99 (s, 1 H), 7,91 (d, *J* = 7,30 Hz, 1 H), 7,72 - 7,80 (m, 2 H), 7,62 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H), 6,35 - 6,55 (m, 1 H), 5,12 - 5,34 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 1,42 (d, *J* = 6,70 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Ta 2,40 min., *m/z* 339,0 [M+H]⁺.

40

45 **Ejemplo 28 -- (S)-6-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-4-metil nicotinonitrilo (1-5)**

[0326]

50



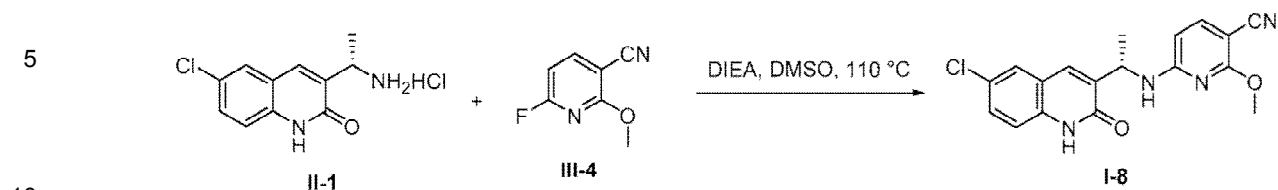
55

60 **[0327]** Una mezcla de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona hidrocloreto **II-1** (90 mg, 0,35 mmol), 6-cloro-4-metilnicotinonitrilo **III-3** (66 mg, 0,43 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (200 μl, 1,15 mmol) en EtOH (2 ml) se calentaron en el microondas a 150°C durante seis horas. Dos lotes más se llevaron a cabo bajo la misma condición. Luego se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre ISCO (columna de gel de sílice 40 g, EtOAc/diclorometano 0 ~ 80%) para proporcionar el compuesto del título **1-5** como un sólido amarillo pálido (160 mg, 45%). m.p. 241-243°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 11,98 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,53 (br.s, 1H), 5,13 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 339, 341 [M+H]⁺.

60

65 **Ejemplo 29 -- (S)-6-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-2-metoxinicotinonitrilo (1-8).**

[0328]



15

20

[0329] Una solución de hidrocloreto de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona **II-1** (69,7 mg, 0,269 mmol) y 6-fluoro-2-metoxinicotinonitrilo **III-4**, (45,2 mg, 0,297 mmol) en DMSO (1,5 ml) se trató con DIEA (141 ml, 0,807 mmol) y se agitó a 110°C una hora. La LCMS a los 45 minutos mostró que la reacción se había completado. La muestra se pipeteó en agua (20 ml), dando como resultado la formación de un precipitado blanco. El precipitado se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. Se añadió gel de sílice y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g columna de gel de sílice) con 0 a 75% de EtOAc en hexanos, con elución isocrática cuando los picos se desprendieron para proporcionar el compuesto del título 1-8 (68,8 mg, 0,194 mmol, 72,1% de rendimiento, HPLC pureza 100% a 220 nm) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,97 (br s, 1 H), 8,13 (br s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H), 7,48 (dd, *J* = 8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), 6,26 (br s, 1 H), 5,20 (br s, 1 H), 3,72 (br s, 3 H), 1,44 (d, *J* = 7,04 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Ta 2,38 min., M/z 355,0 [M+H]⁺.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 1: Los compuestos enumerados en la Tabla 1 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de I-1, I-4, I-5 y I-8,

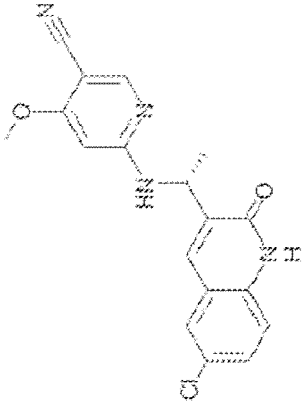
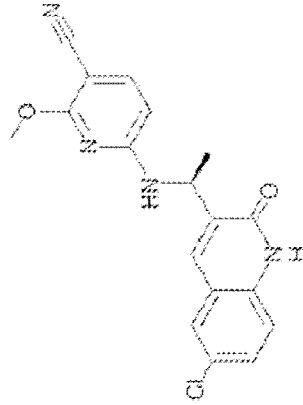
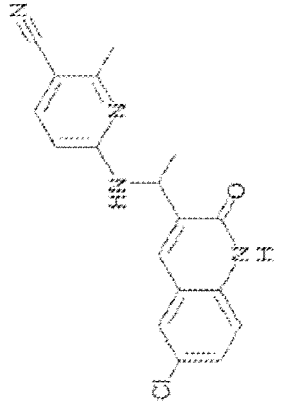
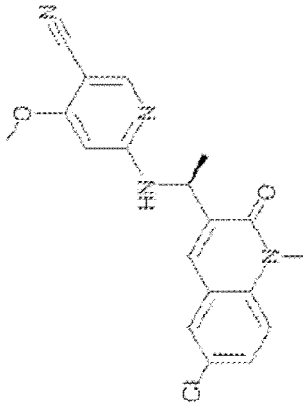
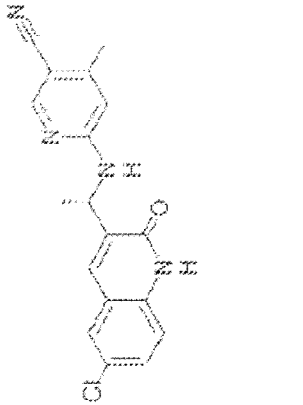
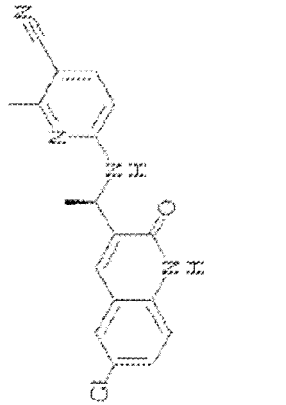
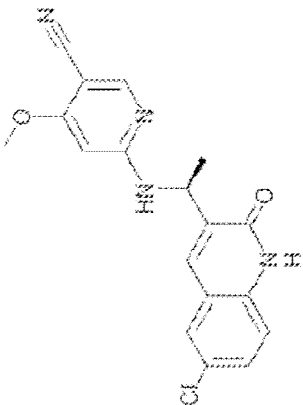
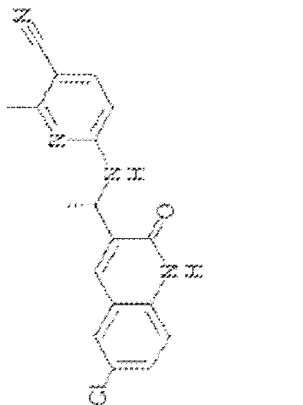
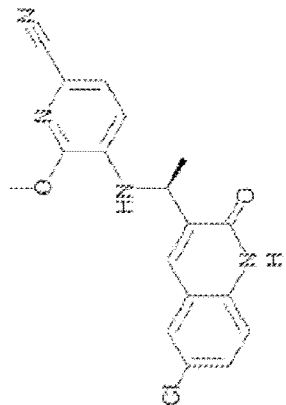
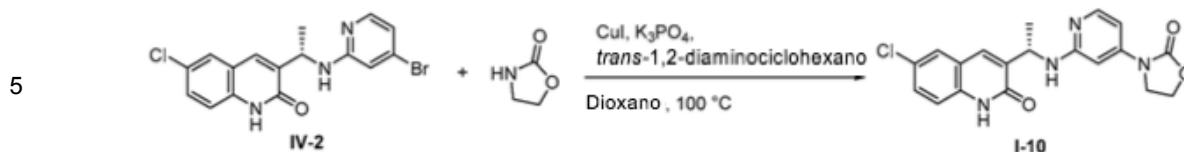
<p>I-3</p> 	<p>I-6</p> 	<p>I-9</p> 
<p>I-2</p> 	<p>I-5</p> 	<p>I-8</p> 
<p>I-1</p> 	<p>I-4</p> 	<p>I-7</p> 

Tabla 2. Señal de LCMS y cambios químicos de RMN de cada compuesto enumerado en la Tabla 1.

Compuesto	LCMS	¹ H RMN (300 MHz) TM ppm	Nombre químico
5 10	I-1 m/z: 355,03 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,24	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm: 11,99 (br s 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,41Hz, 1H), 7,75 (d, J=2,46 Hz, 1H) 7,72(s, 1H), 7,48 (dd, J1 8,52 Hz), J2 = 2,46 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 6,25 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H),	6-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)-4-metoxipiridina-3-carbonitril
15	I-2 m/z: 369,19 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,43	¹ H RMN MHz, DM TM (300 SO-d ₆): 8,15 ppm (s, 1H), 7,91ppm(d,J=7,41Hz,1H),7,82ppm(d,J=2,56 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (J = 8,8 Hz, 1H), 6,26 (br s, 1H), 5,23 (br,s), 3,85 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 1,42 (d, J= 6,8 Hz, 3H)	6-(((1S)-1-(6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)-4-metoxipiridina-3-carbonitril
20	I-3 m/z: 355,20 (M+H) ⁺ : Ta (min): 1,24	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) TM ppm 11,70 (br s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,53 (d, J=2,05 Hz, 1 H), 7,36 - 7,48 (m, 1 H), 7,15 - 7,31 (m, 1 H), 6,28 (br d, J=7,92 Hz, 1 H), 5,81 (s, 1 H), 5,12 - 5,43 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H). 1,64(d, H=7,04Hz, 3H)	6-(((1R)-1-(6-cloro-2-3-il)etil]amino)-4-metoxipiridin-3-carbonitril
25	I-4 m/z: 339,18 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,35	¹ H RMN (300 MHz, 11,99 (s, 1 H), 7,91 (d, J=7,30 Hz, 1 H), 7,72 - 7,80 (m,2 H) 7,62 (d, J=(8,80 Hz, 1H), 7,45-7,53 (m,1 H), 7,30 (d,J=8,79 Hz, 1H), 6,35 - 6,55 (m, 1H), 5,12 - 5,34 (m, 1H), 2,36 (s, 3 H). 1,42 (d, J=6,70 Hz, 3 H).	6-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)-2-metilpiridin-3-carbonitril
30	I-5 m/z: 339,19 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,29	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) TM : 11,98 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,53 (br,s, 1H), 5,13 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H)	6-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)-4-metilpiridin-3-carbonitril
35	I-6 m/z: 355,17 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,36	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) TM ppm 11,97 (brs, 1 H), 8,13 (brs, 1 H), 7,77 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,60 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J=8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 6,26 (br s, 1 H), 5,20 (br s, 1 H), 3,72 (br s, 3 H). 1,44 (d, J=7,04 Hz, 3 H).	6-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)-2-metoxipiridin-3-carbonitril
40	I-7 m/z: 355,06 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,44	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm 12,07 (s, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 2 H), 7,50 (dd, J=8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 6,65 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 6,48 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 4,72 (quin, J=6,82 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H). 1,50 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	5-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)-6-metoxipiridin-2-carbonitril
45	I-8 m/z: 339,18 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,35		6-(((1R)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)-2-metilpiridin-3-carbonitril
50	I-9 m/z: 339,08 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,30	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm 11,99 (s, 1 H), 7,92 (d, J=7,60 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,62 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J=8,79, 2,05 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 6,44 (br s, 1 H), 5,07 - 5,37 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H). 1,42 (d, J=7,04 Hz, 3 H).	6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridin-3-carbonitril

Ejemplo 30 -- (S)-3-(2-(1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etilamino)piridin-4-il)oxazolidin-2-ona (I-10).

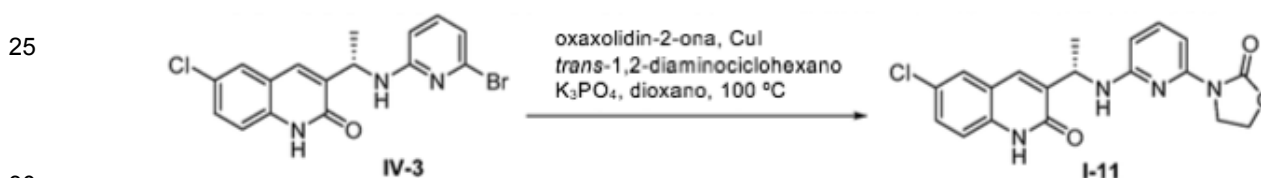
[0330]



10 **[0331]** Se cargó un vial de 2 dram con (S)-3-(1-(4-bromopiridin-2-ilamino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona **IV-2** (21,4 mg, 0,057 mmol), yoduro de cobre (I) (24,3 mg, 0,128 mmol), oxazolidin-2-ona (13,0 mg, 0,149 mmol) y fosfato tripotásico (111,4 mg, 0,525 mmol) y se colocaron bajo nitrógeno. Una solución de trans-ciclohexano-1,2-diamina (16 μl , 0,133 mmol) en dioxano (3 ml) se agregó con una jeringa y la mezcla se agitó a 100° durante la noche. LCMS indicó que la reacción se había completado. La muestra se diluyó con MeOH y DCM, se filtró a través de un filtro de jeringa, se trató con gel de sílice y se evaporó a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de columna de gel de sílice, 0 a 5% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título **I-10** (16,9 mg). LCMS (Método 4): Ta 0,89 min., M/z 385,1 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 31 -- (S)-3-(6-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)piridin-2-il)oxazolidin-2-ona (I-11)**

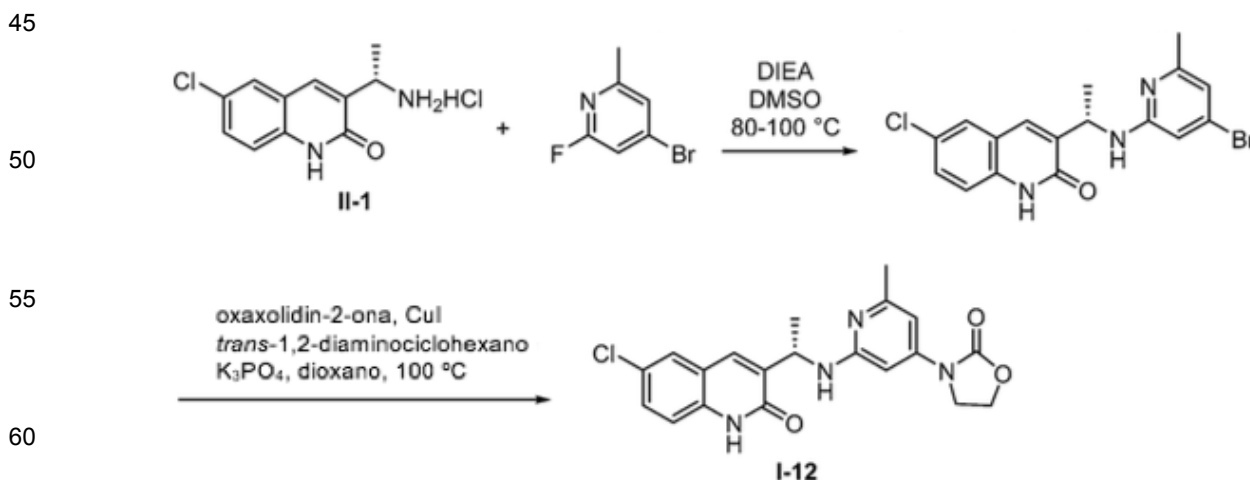
25 **[0332]**



30 **[0333]** Un vial de 2 dram se cargó con (S)-3-(1-(6-bromopiridin-2-ilamino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona **IV-3** (30,2 mg, 0,080 mmol), CuI (27,4 mg, 0,144 mmol), oxazolidin-2-ona (11,9 mg, 0,137 mmol) y fosfato tripotásico (139,1 mg, 0,655 mmol) y se colocaron bajo nitrógeno. Se añadió una solución de trans-1,2-diaminociclohexano (16,0 ml, 0,133 mmol) en dioxano (2,3 ml) con una jeringa y la mezcla se agitó a 100°C durante cinco horas. La muestra se diluyó con MeOH, se trató con gel de sílice y se evaporó a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de columna de gel de sílice, 0 a 80% de EtOAc en hexanos, con elución isocrática cuando se eliminaron los picos) para proporcionar **I-11** (21,6 mg). LCMS (Método 4): Ta 1,29 min., M/z 385,1 [M+H]⁺.

40 **Ejemplo 32 -- (S)-3-(2-(1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etilamino)-6-metilpiridin-4-il)oxazolidin-2-ona (I-12)**

45 **[0334]**



50 **Paso 1: (S)-3-(1-((4-bromo-6-metilpiridin-2-il)amino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona**

55 **[0335]** Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-6-metilpiridina (62,6 mg, 0,329 mmol) y hidrocloreuro de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona

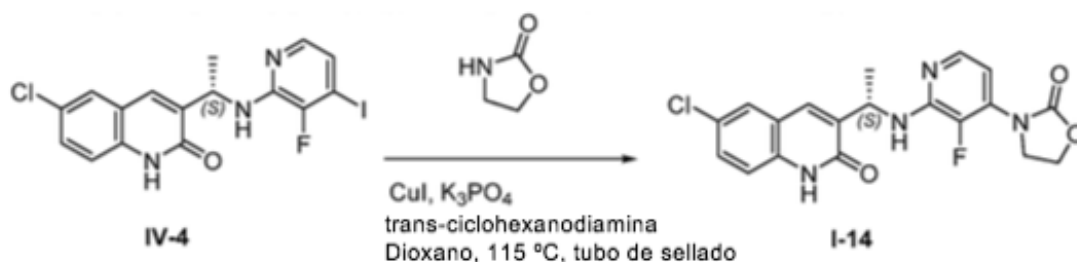
cloroquinolin-2(1H)-ona. **II-1** (80,6 mg, 0,311 mmol) se trató con DMSO (2,2 ml) y DIEA (0,16 ml, 0,916 mmol). La solución se agitó a 80°C durante la noche, luego a 90°C durante el fin de semana, luego a 100°C durante dos días. La muestra se mezcló con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3x15 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de columna de gel de sílice, 0 a 8% de MeOH en DCM, con elución isocrática a 3,2% de MeOH) para proporcionar 38,4 mg de (S)-3-(1-(4-bromo-6-metilpiridin-2-ilamino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona. LCMS (Método 1): Ta 2,18 min., M/z 393,9 [M+H]⁺.

Paso 2: (S)-3-(2-(1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etilamino)-6-metilpiridin-4-il)oxazolidin-2-ona (I-12)

[0336] El material bruto de (S)-3-(1-(4-bromo-6-metilpiridin-2-ilamino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona fue tratado con yoduro de cobre (I). (19,1 mg, 0,100 mmol), oxazolidin-2-ona (14,3 mg, 0,164 mmol) y fosfato tripotásico (167,8 mg, 0,791 mmol) y se colocó bajo nitrógeno. Se añadió una solución de trans-1,2-diaminociclohexano (12 µl, 0,100 mmol) en dioxano (2,8 ml) con una jeringa y la mezcla se agitó a 100°C durante 6,5 horas. Se agregaron más trans-1,2-diamino-ciclohexano (15 µL), Cul (18,9 mg) y oxazolidinona (9,8 mg), y la muestra se colocó nuevamente bajo nitrógeno y se agitó a 100°C durante la noche. La muestra se diluyó con MeOH y DCM y se filtró. El filtrado se trató con gel de sílice y se evaporó a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de cartucho de gel de sílice, MeOH del 0 al 8% en DCM, con elución isocrática a aproximadamente el 4,5% de MeOH) para dar un residuo de 22,1 mg. El crudo se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título **1-12** (5,6 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 4,5%, pureza de HPLC del 100% a 220 nm) en forma de un sólido blanco. LCMS (Método 4): Ta 0,91 min., M/z 399,1 [M+H]⁺

Ejemplo 33 -- (S)-3-(2-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-3-fluoropiridin-4-il)oxazolidina-2-ona (I-14)

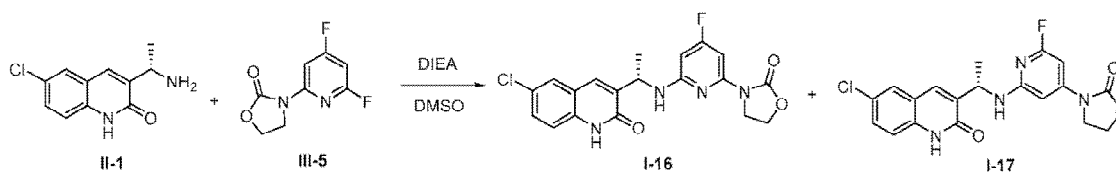
[0337]



[0338] En una mezcla de (S)-6-cloro-3-(1-((3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino)etil)quinolin-2(1H)-ona **IV-4** (200 mg, 0,45 mmol), oxazolidin-2-ona (38 mg, 0,437 mmol), K₃PO₄ (805 mg, 3,79 mmol) y Cul (98 mg, 0,51 mmol) en dioxano (13 ml) se añadió trans-ciclohexanodiamina (67 µL, 0,55 mmol). La mezcla resultante se calentó a 115°C durante 2 h en un tubo sellado. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró a través de embudo sinterizado. El filtrado se evaporó con gel de sílice y se purificó por ISCO (SiO₂: hexanos/EtOAc 0 a 100%) para dar el compuesto del título **1-14** (82 mg, 45%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,96 (br s, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 5,49 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 2H), 4,12-4,06 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS (método 3): Ta 4,02 min, m/z 403,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 34 -- (S)-3-(6-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-4-fluoro piridin-2-il)oxazolidin-2-ona (I-16) y (S)-3-(2-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-6-fluoropiridin-4-il)oxazolidin-2-ona (I-17)

[0339]



[0340] En un vial de 4 ml se añadió (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona **II-1** (80 mg, 0,359 mmol) y 3-(4,6-difluoropiridin-2-il)oxazolidin-2-ona (71,9 mg, 0,359 mmol) en DMSO (0,8 ml). A esta solución se le añadió luego DIEA (0,314 ml, 1,796 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante el fin de semana. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (x2). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión

reducida para dar un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Biotage, usando 0-100% de EtOAc en hexanos) para producir una mezcla de **1-16** (18,8 mg, menor) y **1-17** (39,7 mg, mayor):

5 **[0341]** (S)-3-(6-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-4-fluoropiridin-2-il)oxazolidina-2-ona (**1-16**); ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 11,64 (br s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,17 (m, 1 H), 5,76 (dd, *J* = 9,97, 1,17 Hz, 1 H), 5,02 (br s, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 2 H), 3,93 - 4,22 (m, 2 H), 1,55 (d, *J* = 6,45 Hz, 3 H). LCMS (método 1): Ta 2,41 min, m/z 402,88 [M+H]⁺.

10 **[0342]** (S)-3-(2-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-6-fluoropiridin-4-il)oxazolidina-2-ona (**1-17**); ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 10,95 - 11,50 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,38 - 7,57 (m, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 5,74 (s, 1 H), 4,81 (br *d*, *J* = 6,16 Hz, 1 H), 4,38 - 4,49 (m, 2 H), 4,10 - 4,24 (m, 2 H), 1,65 (*br s*, 3 H). LCMS (método 1): Ta 2,30 min, m/z 402,88 [M+H]⁺.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 3: Los compuestos enumerados en la Tabla 3 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de I-10 a I-12, I-14, I-16 a I-17.

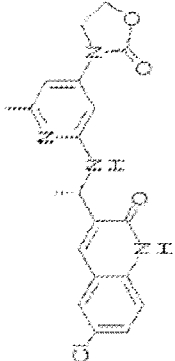
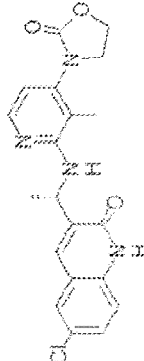
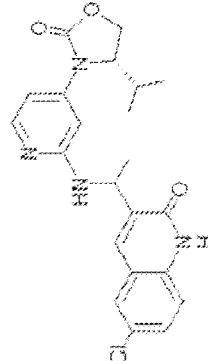
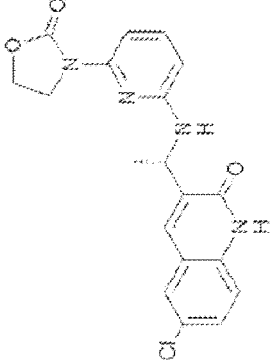
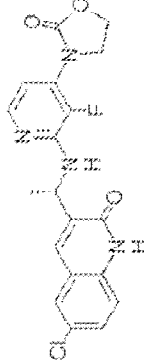
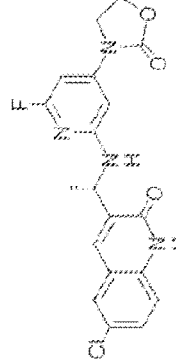
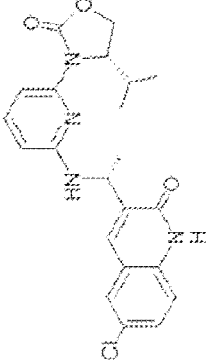
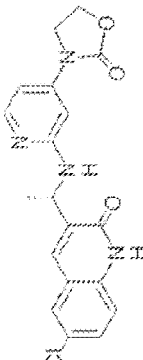
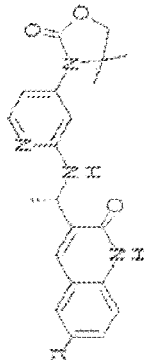
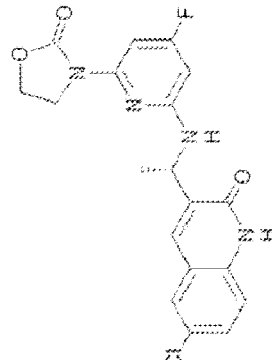
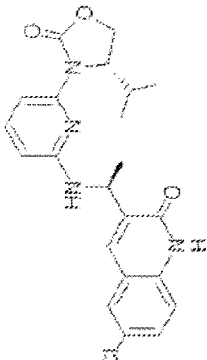
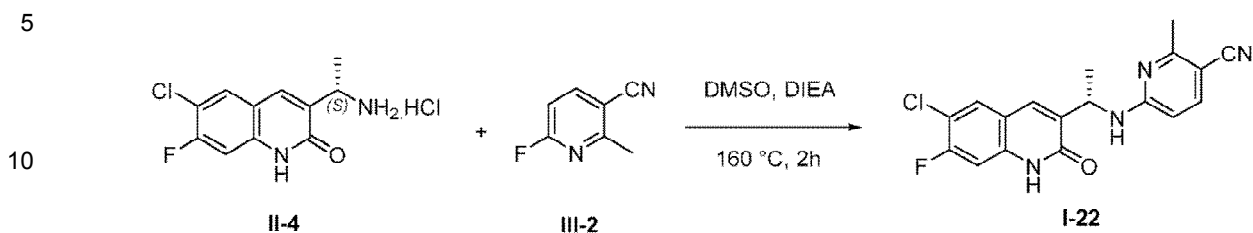
<p>I-12</p> 	<p>I-15</p> 	<p>I-18</p> 	
<p>I-11</p> 	<p>I-14</p> 	<p>I-17</p> 	<p>I-20</p> 
<p>I-10</p> 	<p>I-13</p> 	<p>I-16</p> 	<p>I-19</p> 

Tabla 4. Señal de LCMS y cambios químicos de RMN de cada compuesto enumerado en la Tabla 3

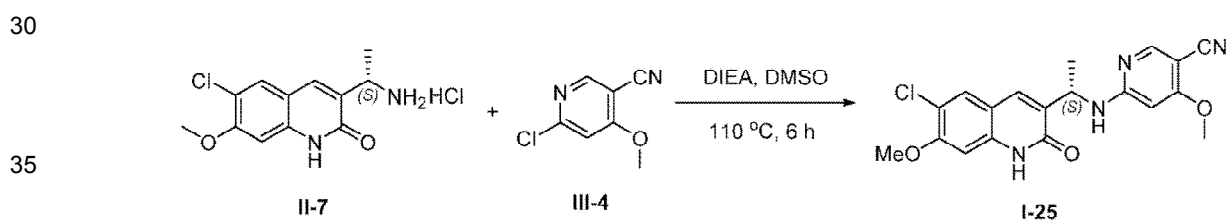
Compuesto	LCMS	¹ H RMN (300 MHz) TM ppm	Nombre químico
I-10	m/z: 385,10 (M+H)+Ta (min): 0,89		6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-11	m/z: 385,12 (M+H)+Ta (min): 1,29		6-cloro-3-[(1S)-1-[[6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-12	m/z: 399,10 (M+H)+Ta (min): 0,91		6-cloro-3-[(1S)-1-[[6-metil-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-13	m/z: 413,14 (M+H)+Ta (min): 0,96		6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(4,4-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-14	m/z: 403,12 (M+H)+Ta (min): 1,19	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6): ppm 11,97 (s, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 2 H), 7,69 (d, J=5,57 Hz, 1 H), 7,48 J=8,79 Hz, 1 H), 7,08 (d, J=7,60 (Hz, 1 H), 6,78 (dd, J=5,30, 5,30 Hz, 1 H), 5,20 - 5,37 (m, 1 H), 4,42 - 4,52 (m, 2 H), 4,02 - 4,18 (m, 2 H), 1,44 (d, J=7,04 Hz, 3 H).	TM 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-15	m/z: 399,04 (M+H)+Ta (min): 0,91		6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-metil-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-16	m/z: 403,06 (M+H)+Ta (min): 1,38	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) TM ppm 11,64 (br s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,17 (m, 1 H), 5,76 (dd, J=9,97, 1,17Hz, 1H), 5,02 (brs, 1H), 4,24-4,38 (m, 2H), 3,93 - 4,22 (m, 2 H), 1,55 (d, J=6,45 Hz, 3 H).	6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-fluoro-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-17	m/z: 403,08 (M+H)+Ta (min): 1,28	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) TM ppm 10,95 - 11,50 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,38 - 7,57 (m, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 5,74 (s, 1 H), 4,81 (br d, J=6,16 Hz, 1 H), 4,38 - 4,49 (m, 2 H), 4,10 - 4,24 (m, H), 1,65 (br s, 3 H).	6-cloro-3-[(1S)-1-[[6-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-18	m/z: 427,19 (M+H)+Ta (min): 1,04	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) TM ppm 11,27 - 11,82 (m, 1 H), 7,74 - 7,95 (m, 3 H), 7,24 - 7,54 (m, 3 H), 6,72-7,00 (m, 2H), 4,94-5,13 (m, 1H), 4,04-4,35 (m, 2 H), 2,17 - 2,32 (m, 1 H), 1,94 (br s, 1 H), 1,49 - 1,68 (m, 3 H), 0,89 (br d, J=7,04 Hz, 2 H), 0,65-0,76 (m, 4 H).	6-cloro-3-[1-((4-[(4S)-2-oxazolidin-3-il]piridin-2-il]amino)etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-19	m/z: 427,12 (M+H)+Ta (min): 1,43		6-cloro-3-[(1S)-1-((6-[(4S)-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il]amino)etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-20	m/z: 427,09 (M+H)+Ta (min): 1,46		6-cloro-3-[(1R)-1-((6-[(4S)-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il]amino)etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona

Ejemplo 35 -- (S)-6-((1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-2-metil nicotinonitrilo (I-22)**[0343]**

15 **[0344]** Una mezcla de hidrocloreuro de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona II-4 (84 mg, 0,30 mmol, 1 ec.), 6-fluoro-2-metilnicotinonitril (45 mg, 0,33 mmol, 1,1 ec.) y DIEA (111 mg, 0,9 mmol, 3 ec.) en 1,2 ml de DMSO se calentó en el microondas a 160°C durante 2 horas. La reacción se vertió luego en agua y el precipitado se recogió y se enjuagó con agua. El sólido de color beige (111 mg) se cromatografió sobre 3,5 g de gel de sílice, eluyendo con DCM/2% de EtOH. Después de la evaporación de las fracciones puras, el sólido resultante se trituró con MeOH frío para proporcionar 1-22 en forma de un sólido dorado (55 mg, 51%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, 120°C) δ:11,60 (ancho s, 0,6H), 7,81 (d, *J* = 7,95, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,79, 1H), 7,35 (ancho d, 1H), 7,21 (d, *J* = 10,44, 1H), 6,44 (d, *J* = 8,52, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,60, 3H). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):11,01 ancho s, 0,75H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,41, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,49, 1H), 7,06 (d, *J* = 9,33, 1H), 6,13 (d, *J* = 8,52, 1H), 5,82 (ancho d, 1H), 5,18 (ancho m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,87, 3H). LC/MS (Método 3): Ta 4,6 min., M/z 357 [M+H]⁺.

20

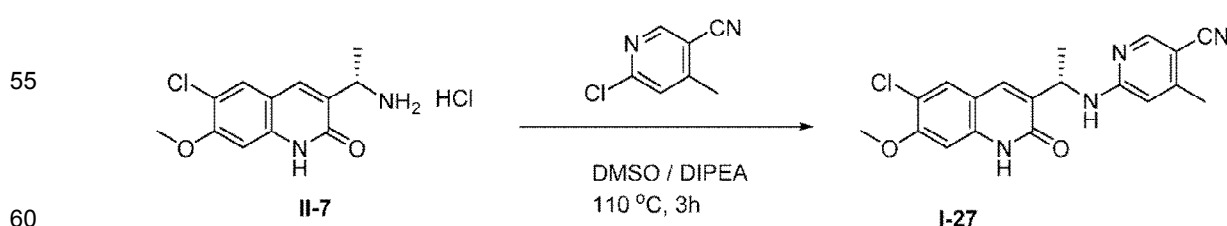
25

Ejemplo 36- (S)-6-((1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-4-metoxi nicotinonitril (I-25)**[0345]**

40 **[0346]** Una mezcla de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona hidrocloreuro II-7 (2,89 g, 10,0 mmol), 6-cloro-4-metoxinicotinonitril 1 (3,37 g, 20,0 mmol), N,N-diisopropiletilamina (5,20 ml, 30,0 mmol) en DMSO (30 ml) se calentó a 110°C en microondas durante 6 h. MS y TLC mostraron conversión limpia. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) con agitación vigorosa. El sólido se filtró y se lavó con agua y luego se disolvió en EtOAc y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la solución se concentró con gel de sílice y se purificó por ISCO (SiO₂: diclorometano/EtOAc 0 a 60%) para proporcionar el compuesto del título 1-25 en forma de un sólido amarillo pálido (670 mg, 17%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,84 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,24 (bs, 1H), 5,19 (bs, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); LCMS (Método 3): Ta 4,22 min, m/z 385,1 [M+H]⁺.

45

50

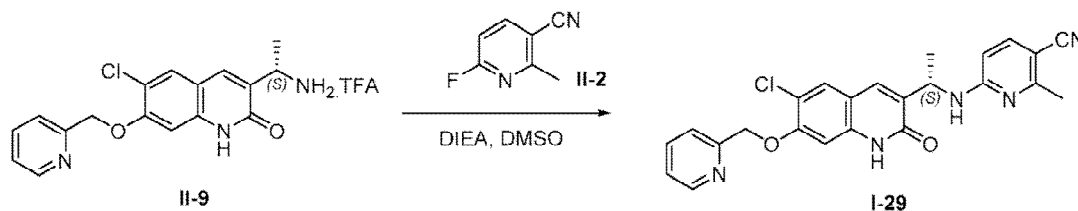
Ejemplo 37 -- (S)-6-((1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-4-metilnicotino-nitril (I-27)**[0347]**

65 **[0348]** A una solución de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona sal HCl, II-7 (400 mg, 1,39 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió 6-cloro-4-metilnicotinonitril (320 mg, 2,35 mmol) y DIEA (0,56 ml, 2,96 mmol). La reacción se calentó a 110°C durante 3 h, la MS y la TLC mostraron una reacción completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se filtró y se concentró y el residuo obtenido se purificó por

columna (SiO₂: MeOH al 0-10%/DCM) para obtener una espuma de 160 mg, que se trituró con MeOH para dar el compuesto del título **1-27** como un sólido amarillo pálido. (150 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, 120°C) δ 11,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,17-5,22 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,9 Hz, ³H), LCMS (Método 2): Ta 4,39 min, *m/z* 369,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 38 -- (S)-6-((1-(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-2-metilnicotinonitril (I-29)

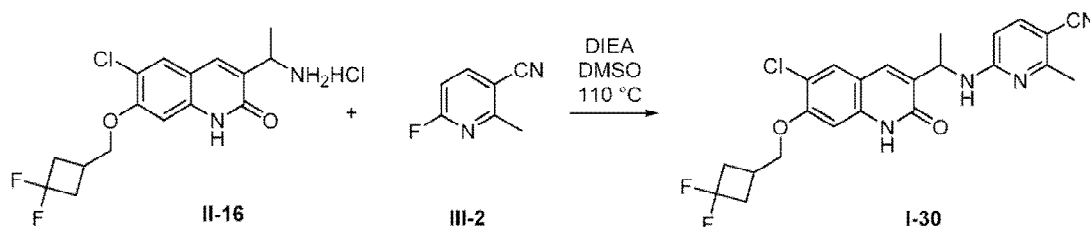
[0349]



[0350] Una mezcla de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridina-2-ilmetoxi)quinolin-2-(1H)-ona **II-9** (60 mg, 0,135 mmol) El 6-fluoro-2-metilnicotinonitril **II-2** (28 mg, 0,202 mmol) y DIPEA (46 μ L, 0,27 mmol) en DMSO (1 ml) se calentaron a 110°C durante 2,5 h. Después de que TLC y MS mostraron una reacción completa, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo triturado. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó por ISCO (SiO₂: CH₂Cl₂/MeOH 0 a 10%) para proporcionar el compuesto del título (**1-29**) (45 mg, 75%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,81 (br s, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 3H), 7,67-7,53 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,45 (br m, 1H), 5,29-5,10 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS (Método 3): Ta 4,0 min, *m/z* 446,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 39 -- 6-((1-(6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-2-metilnicotinonitril (I-30)

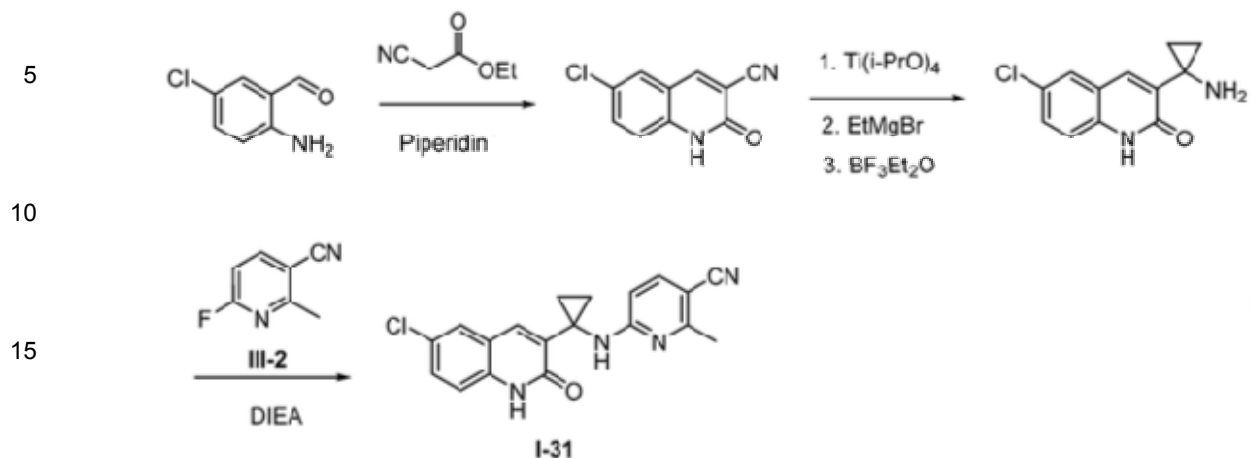
[0351]



[0352] Una mezcla de 6-fluoro-2-metilnicotinonitril **III-2** (23,6 mg, 0,173 mmol) y hidrocloreuro de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)quinolina-2-(1H)-ona **II-16** (59,5 mg, 0,157 mmol) fue tratado con DMSO (1 ml) y DIEA (84 μ L, 0,481 mmol). La solución se agitó a 110°C durante tres horas. LCMS indicó que la reacción se había completado. La muestra se mezcló con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (3 X 10 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g columna de gel de sílice) con 0 a 70% en EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (**1-30**) (49,1 mg, 0,107 mmol, 68,2% de rendimiento, HPLC pureza 100 % a 220 nm) como una espuma quebradiza blanquecina. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,84 (s, 1 H), 7,88 (d, *J* = 7,30 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,62 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1H), 6,44 (br s, 1 H), 5,20 (br s, 1 H), 4,12 (d, *J* = 4,10 Hz, 2 H), 2,52 - 2,80 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 1,41 (d, *J* = 6,74 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): Ta 1,6 min., *M/z* 459,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 40 -- 6-(1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)ciclopropilamino)-2-metil nicotinonitril (I-31)

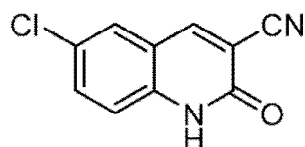
[0353]



Paso 1: 6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitril

[0354]

25



30

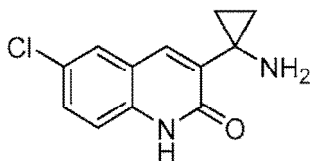
[0355] La mezcla de piperidin (0,022 g, 0,257 mmol), 2-amino-5-clorobenzaldehído (2 g, 12,85 mmol) y 2-cianoacetato de etil (1,454 g, 12,85 mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se sometió a reflujo durante 2 horas y se enfrió nuevamente a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH y se secó para proporcionar 1,84 g de 6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitril (70%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,43-12,68 (s br, 1 H), 8,50-8,78 (s, 1 H), 7,54-7,96 (m, 1 H), 7,33 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H). LCMS (Método 3): Ta 1,87 min, *m/z* 205,95 [M+H]⁺.

35

Paso 2: 3-(1-aminociclopropil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona.

40

[0356]



45

50

[0357] A una solución de 6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitril (800 mg, 3,91 mmol) en THF (15 ml) a -78°C se añadió Ti(O^{*i*}Pr)₄ (1,333 g, 1,375 ml, 4,69 mmol). Después de 10 minutos de agitación, se añadió EtMgBr (1824 mg, 3N, 5 ml, 13,68 mmol) en éter. La solución se agitó a -78°C durante 30 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente, seguido de la adición de BF₃·OEt₂ (1,942 g, 1,734 ml, 13,68 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante dos horas adicionales, la mezcla se trató con NH₄Cl para apagar la reacción, seguido de 1 N NaOH para ajustar el pH a 11-12. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró a presión reducida. La purificación de Biotage proporcionó 140 mg de 3-(1-aminociclopropil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (15,26%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,53 (br s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,65 - 7,82 (m, 1 H), 7,50 - 7,59 (m, 1 H), 7,35 - 7,49 (m, 1 H), 3,04 - 3,22 (m, 1 H), 1,21 - 1,45 (m, 1 H), 1,09 - 1,26 (m, 1 H), 0,76 - 1,01 (m, 1 H). LCMS (Método 1): Ta 2,11 min, *m/z* 235,99 [M+H]⁺.

55

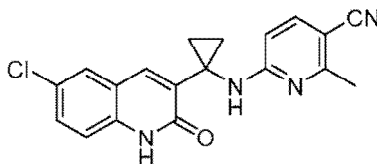
60

Paso 3: 6-(1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)ciclopropilamino)-2-metil nicotinonitril (I-31)

[0358]

65

5



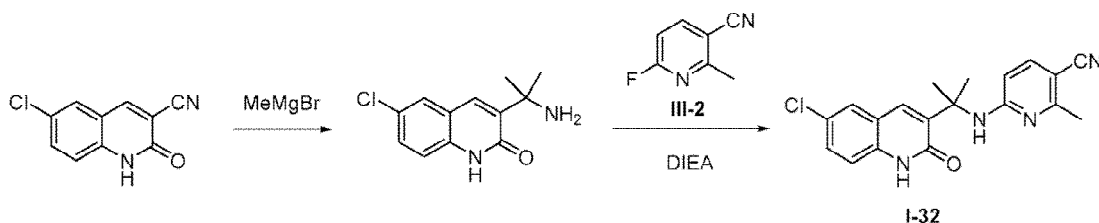
10 **[0359]** La mezcla 3-(1-aminociclopropil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (60 mg, 0,256 mmol), 6-fluoro-2-metilnicotinonitril (34,8 mg, 0,256 mmol) y DIEA (0,134 ml, 0,767 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 130°C durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, luego se secó y se concentró a presión reducida. La purificación de biotipos proporcionó 6-(1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)ciclopropil amino)-2-metil-nicotinonitril 1-31 (10 mg, 11,1%). LCMS (Método 1): Ta 2,71 min, m/z 351,99 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 41 -- 4-((6-cloro-8-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil amino)-2-metoxi-benzonitril (I-32)**

20 **[0360]**

20

25



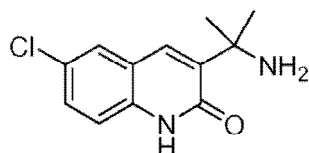
30

Paso 1: 3-(2-Aminopropan-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona.

35 **[0361]**

35

40



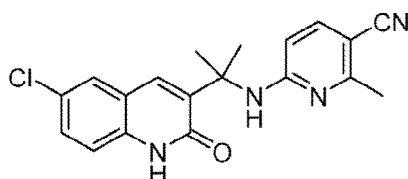
45 **[0362]** A una solución de 6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitril (500 mg, 2,444 mmol) en THF (15 ml) a -78°C se le añadió Ti(OⁱPr)₄ (2,148 ml, 7,33 mmol). Después de agitarse durante 10 minutos a -78°C, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (6,52 ml, 19,55 mmol, 3M). La solución resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente. La solución se agitó continuamente a temperatura ambiente durante dos horas, luego se agrega una solución saturada de NH₄Cl (10 ml) para detener la reacción, luego una solución 1 N de NaOH para ajustar el pH = 11-12. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La purificación de biotipos en una columna de 25 g con 0-10% de MeOH/DCM proporcionó 140 mg de 3-(2-aminopropan-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (22,40%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,19Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,23Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 1,60 (s, 6H). LCMS (Método 1): Ta 1,37 min, m/z 237,03 [M+H]⁺.

50 *Paso 2: 6-(2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il) propan-2-ilamino)-2-metil nicotinonitril (I-32)*

55

[0363]

60



65

[0364] La mezcla de N,N-diisopropiletilamina (0,155 ml, 0,887 mmol), 3-(2-aminopropan-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-

ES 2 706 525 T3

ona (70 mg, 0,296 mmol), y 6-fluoro-2-metilnicotinonitril **III-2** (40,3 mg, 0,296 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 130°C durante toda la noche. La mezcla se trató con EtOAc, se lavó con agua y luego con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La purificación de biotipos proporcionó 6-(2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)propan-2-ilamino)-2-metilnicotinonitril (61 mg, 58,5%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,69 (s, 1 H), 7,73 - 7,88 (m, 2 H), 7,57 - 7,68 (m, 1 H), 7,39 - 7,57 (m, 2 H), 7,22 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 1,75 (s, 6 H). LCMS (Método 1): Ta 2,51 min, m/z 353,98 [M+H]⁺.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

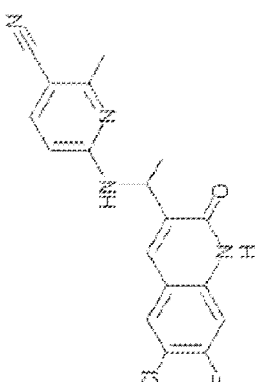
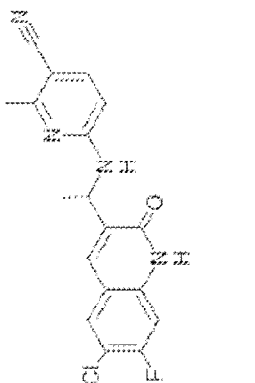
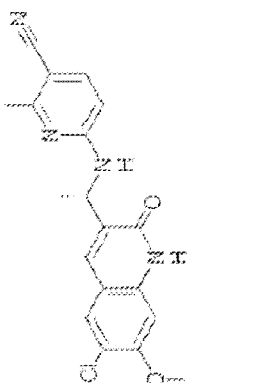
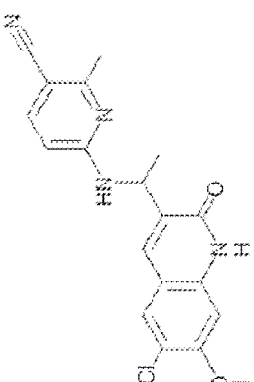
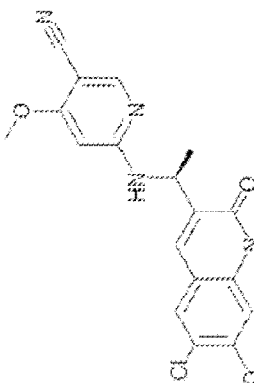
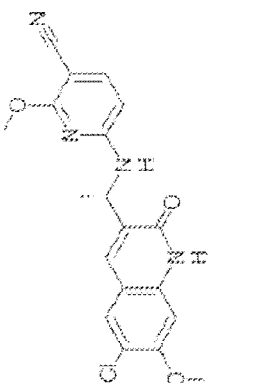
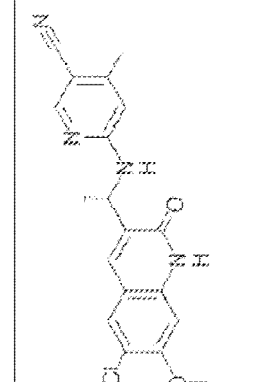
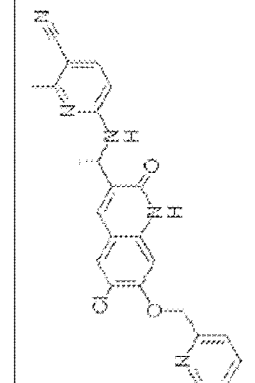
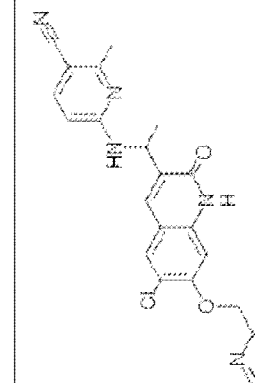
50

55

60

65

Tabla 5: Los compuestos enumerados en la Tabla 5 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de los Compuestos 1-22, 1-25, 1-27 -1-32.

I-21		I-22		I-23	
I-24		I-25		I-26	
I-27		I-28		I-29	
I-30		I-31		I-32	

(continúa)

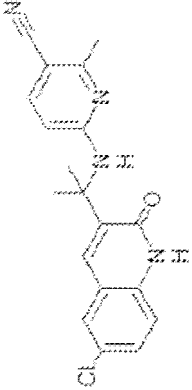
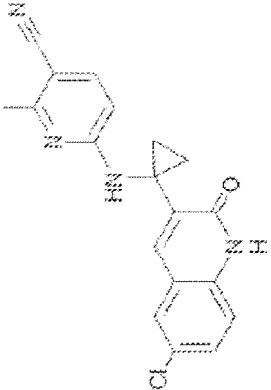
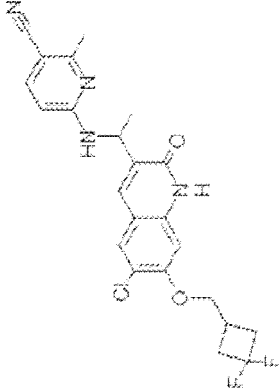
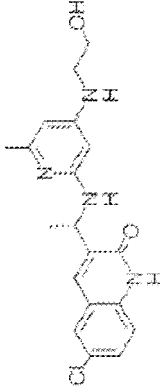
		
	<p style="text-align: center;">I-33</p> 	

Tabla 6. Señal de LCMS y cambios químicos de RMN de cada compuesto enumerado en la Tabla 5.

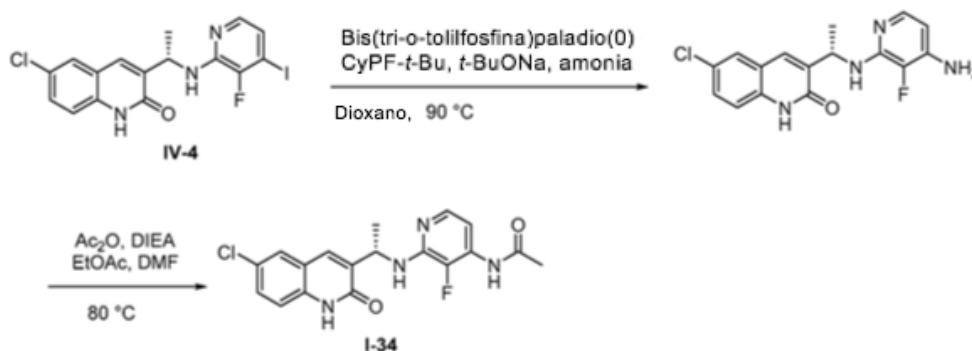
Compuesto	LCMS	¹ H RMN (300 MHz) TM ppm	Nombre químico
I-21	m/z: 357,04 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,38	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm 12,04 (s, 1 H), 7,98 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=10,26 Hz, 1 H), 6,47 (br s, 1 H), 5,07 - 5,30 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H). 1,42 (d, J=7,04 Hz, 3 H).	6-[[1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridin-3-carbonitril
I-22	m/z: 357,17 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,38	¹ H RMN (300 Hz, CDCl ₃) TM ppm: 11,01 ancho s, 0,75H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,41, 1H), 7,45 (d, J = 8,49, 1H), 7,06 (d, J = 9,33, 1H), 6,13 (d, J = 8,52, 1H), 5,82 (ancho d, 1H), 5,18 (ancho m, 1H), 2,55 (s, 3H). 1,61 (d, J = 6,87, 3H).	6-[[1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridin-3-carbonitril
I-23	m/z: 369,19 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,32	¹ H-RMN(300 MHz, DMSO-d ₆ , 120 oC) TM : 11,42 (ancho s, 0,71H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,79, 1H), 7,37 (bs, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,42 (d, J = 8,70, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,91 (s, 3H). 2,41 (s, 3H). 1,47 (d, J = 6,33, 3H)	6-[[1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridin-3-carbonitril
I-24	m/z: 369,06 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,33	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm 11,84 (s, 1 H), 7,87 (d, J=7,30 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,61 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,43 (br s, 1 H), 5,08 - 5,33 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H). 2,37 (s, 3 H). 1,41 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	6-[[1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridin-3-carbonitril
I-25	m/z: 385,19 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,25	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , 120 oC) TM : 11,84 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,24 (bs, 1H), 5,19 (bs, 1H), 3,88 (s, 3H). 3,84 (s, 3H). 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS (method LCMS3, CI): RT = 4,22 min, m/z = 385,1, 387,1 [M + H] ⁺	6-[[1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metoxipiridin-3-carbonitril
I-26	m/z: 385,15 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,36	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm 11,82 (br s, 1 H), 8,07 (br s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,59 (br d, J=8,21 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,24 (br s, 1 H), 5,17 (br s, 1 H), 3,87 (s, 3 H). 3,74 (br s, 3 H). 1,43 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	6-[[1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metoxipiridin-3-carbonitril
I-27	m/z: 369,20 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,3	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , 120 oC) TM 11,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,17-5,22 (m, 1H), 3,91 (s, 3H). 2,29 (s, 3H). 1,47 (d, J = 6,9 Hz, 3H)	6-[[1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metilpiridin-3-carbonitril
I-28	m/z: 446,04 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,38	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM 11,81 (br s, 1H), 8,61 (d, J = 4,6 Hz, (m, 3H). 7,40-7,35 (m, 1H), 7,02(s, 1H), 6,45 (br m, 1H), 5,29-5,10 (m, 3H). 2,37 (s, 3H). 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	6-[[1-(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilopiridin-3-carbonitril
I-29	m/z: 446,10 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,3414	¹ H RMN (300 MHz, ppm 11,82 (s, 1 H), 8,57 - 8,64 (m, 1 H), 7,88 (ddd, J=7,62, 7,62, 1,76 Hz, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,62 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J=6,74, 4,69 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H). 1,40 (d, J=7,04 Hz, 3 H). NH que falta, un metilen H (¿embebido en la línea de base?)	6-[[1-(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridin-3-carbonitril
I-30	m/z: 459,05 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,6	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,84 (s, 1 H), 7,88 (d, J=7,30 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,62 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,44 (br s, 1 H), 5,20 (br s, 1 H), 4,12 (d, J=4,10 Hz, 2 H), 2,52 - 2,80 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H). 1,41 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	6-[[1-(6-cloro-7-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridin-3-carbonitril
I-31	m/z: 351,04 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,36		6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)ciclopropil]aminol-2-metilpiridin-3-carbonitril

(continúa)

Compu esto	LCMS	¹ H RMN (300 MHz) TM ppm	Nombre químico
I-32	m/z: 353,10 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,54	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,68(br, 1H), 7,83(s, 1H), 7,80(d, J=2,37Hz, 1H), 7,47(d, J=8,92Hz, 1H), 7,42 (d, J=2,4Hz, 1H) 7,22(d, J=8,78Hz, 1H), 6,41(d, J=, 1H), 2,15(s, 3H), 1,75 (s, 6H).	6-[[2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)propan-2-il]amino]-2-metilpiridin-3-carbonitril
I-33	m/z: 373,07 (M+H) ⁺ Ta (min): 0,84		6-hloro-3-[(1S)-1-((4-[(2-hidroxi)etil]amino)-6-metilpiridin-2-il)amino)etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona

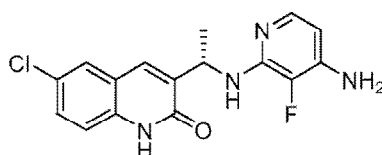
Ejemplo 42 -- (S)-N-(2-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-3-fluoro piridin-4-il)acetamida (I-34).

[0365]



Paso 1: (S)-3-(1-((4-amino-3-fluoropiridin-2-il)amino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona

[0366]

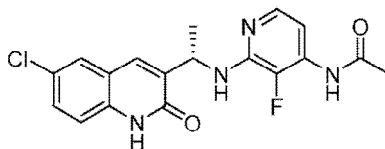


[0367] Una mezcla de (S)-6-cloro-3-(1-((3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino)etil)quinolin-2(1H)-ona **IV-4** (110,2 mg, 0,248 mmol), Bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio(0) (9,5 mg, 0,013 mmol), (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etilidit-butilfosfina (CypF-*t*-Bu; 6,9 mg, 1,250 mmol) y terc-butóxido de sodio (33,7 mg, 0,351 mmol) se colocaron bajo nitrógeno en un vial de 40 ml. Se añadieron dioxano (4 ml) y amoníaco (0,5 M en dioxano, 2,5 ml, 1,250 mmol) con una jeringa y la mezcla se agitó a 90°C un día. La muestra se diluyó con MeOH, se añadió gel de sílice y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g columna de gel de sílice, 0 a 8% de MeOH en DCM, con elución isocrática a 4% de MeOH) para proporcionar (S)-3-(1-((4-amino-3-fluoropiridin-2-il)amino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (30 mg, 0,90 mmol, 36%) como un sólido marrón. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,93 (s, 1 H), 7,73 (*br s*, 2 H), 7,47 (dd, *J* = 8,65, 2,49 Hz, 1 H), 7,22 - 7,33 (m, 2H), 6,28 (d, *J* = 7,90 Hz, 1 H), 5,98 (dd, *J* = 6,00, 6,00 Hz, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 5,20 (quin, *J* = 7,04 Hz, 1 H), 1,40 (d, *J* = 6,74 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Ta 1,50 min., M/z 333,0 [M+H]⁺.

Paso 2: (S)-N-(2-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-3-fluoropiridin-4-il)acetamida (I-34).

[0368]

5

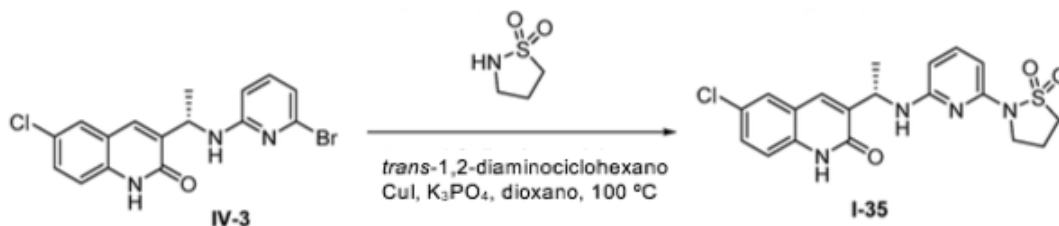


10 [0369] Una suspensión de (S)-3-(1-((4-amino-3-fluoropiridin-2-il)amino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (26,6 mg, 0,080 mmol) en acetato de etil (3 ml) se trató con anhídrido acético (7,8 ml, 0,083 mmol) y DIEA (15,4 μ l, 0,088 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS mostró sólo material de partida. La suspensión se trató con DMF (1 ml) y el material se disolvió. La LCMS después de 4 semanas mostró una conversión del 6% en el producto. El EtOAc se evaporó a presión reducida, se agregaron más DMF (2 ml), AC₂O (15,6 μ l) y DIEA (30,8 μ l) y la solución se agitó a 80°C durante seis días. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se lavó con agua, y el lavado acuoso se extrajo de nuevo con DCM (10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se añadió gel de sílice y la mezcla se evaporó a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de columna de gel de sílice, MeOH del 0 al 10% en DCM, con elución isocrática cuando desaparecieron los picos) para proporcionar el compuesto del título **I-34** (2,4 mg, 6,00 μ mol, 7,5% de rendimiento, HPLC) pureza 93,6% a 220 nm). LCMS (Método 4): Ta 1,00 min., M/z 375,1 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 43 -- (S)-6-cloro-3-(1-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-2-il)amino)etil)quinolin-2(1H)-ona (I-35).**

25 [0370]

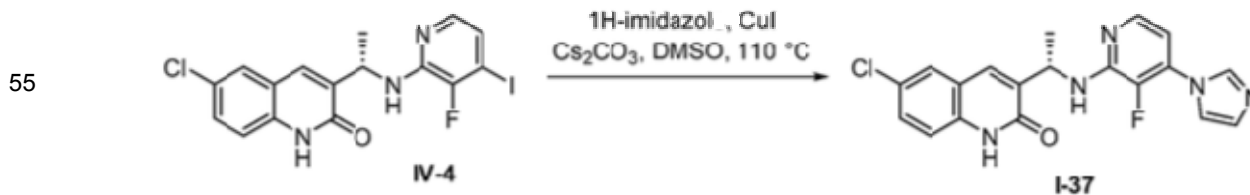
30



35 [0371] Se cargó un vial de 2 dram con (S)-3-(1-(6-bromopiridin-2-ilamino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona **IV-3** (30,3 mg, 0,080 mmol), CuI (17,1 mg, 0,090 mmoles), 1,3-propanosultam (11,7 mg, 0,097 mmoles) y fosfato tripotásico (136,3 mg, 0,642 mmoles) y se colocaron bajo nitrógeno. Se añadió con jeringa una solución de trans-ciclohexano-1,2-diamina (9,5 ml, 0,079 mmol) en dioxano (2,4 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante cinco horas. La muestra se diluyó con MeOH y DCM y se filtró. El filtrado se trató con gel de sílice y se evaporó a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de cartucho de gel de sílice, 0 a 3,4% de MeOH en DCM, con elución isocrática a 1,7% de MeOH) para proporcionar el compuesto del título (**I-35**) (20,9 mg, 0,046 mmoles, 57,5% de rendimiento, HPLC) pureza 92,25% a 220 nm) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,93 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,71 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,25 - 7,36 (m, 2 H), 7,03 (d, *J* = 6,74 Hz, 1 H), 6,24 (d, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 6,19 (d, *J* = 7,92 Hz, 1 H), 4,99 - 5,12 (m, 1 H), 3,75 - 3,86 (m, 1 H), 3,50 - 3,60 (m, 1 H), 3,46 (t, *J* = 7,33 Hz, 2 H), 2,18 - 2,32 (m, 2 H), 1,40 (d, *J* = 6,74 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): Ta 1,25 min., M/z 419,1 [M+H]⁺.

45 **Ejemplo 44 -- (S)-6-cloro-3-(1-((3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)amino)etil)quinolin-2(1H)-ona (I-37).**

50 [0372]



55 [0373] Una suspensión de (S)-6-cloro-3-(1-((3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino)etil)quinolin-2(1H)-ona **IV-4** (39,7 mg, 0,089 mmol), 1H-imidazol (8,9 mg, 0,131 mmol), óxido de cobre (I) (5,2 mg, 0,036 mmol) y Cs₂CO₃ (57,7 mg, 0,177 mmol) en DMSO (0,3 ml) se agitó a 110°C durante la noche. LCMS mostró una mezcla de ~ 1,5:1 de producto y material de partida de yoduro. La muestra se diluyó con MeOH, se añadió gel de sílice y el disolvente se evaporó a presión reducida. La muestra se sometió a cromatografía por MPLC de Biotage (columna de gel de sílice 10 g, 0 a 6% de MeOH en DCM, con elución isocrática a 4% de MeOH) para proporcionar el compuesto del título (**I-37**) (13,7

60

65

mg, 0,034 mmol, 38,3% de rendimiento, HPLC pureza 96% a 220 nm) como una película. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,99 (s, 1 H), 7,83 (d, *J* = 5,28 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,74 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 7,60 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H), 6,86 (br s, 1 H), 5,25 - 5,40 (m, 1 H), 1,47 (d, *J* = 7,04 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): Ta 1,05 min., M/z 384,0 [M+H]⁺.

5 **Tabla 7:** Los compuestos enumerados en la Tabla 7 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de los **Compuestos I-34 a I-37**

10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

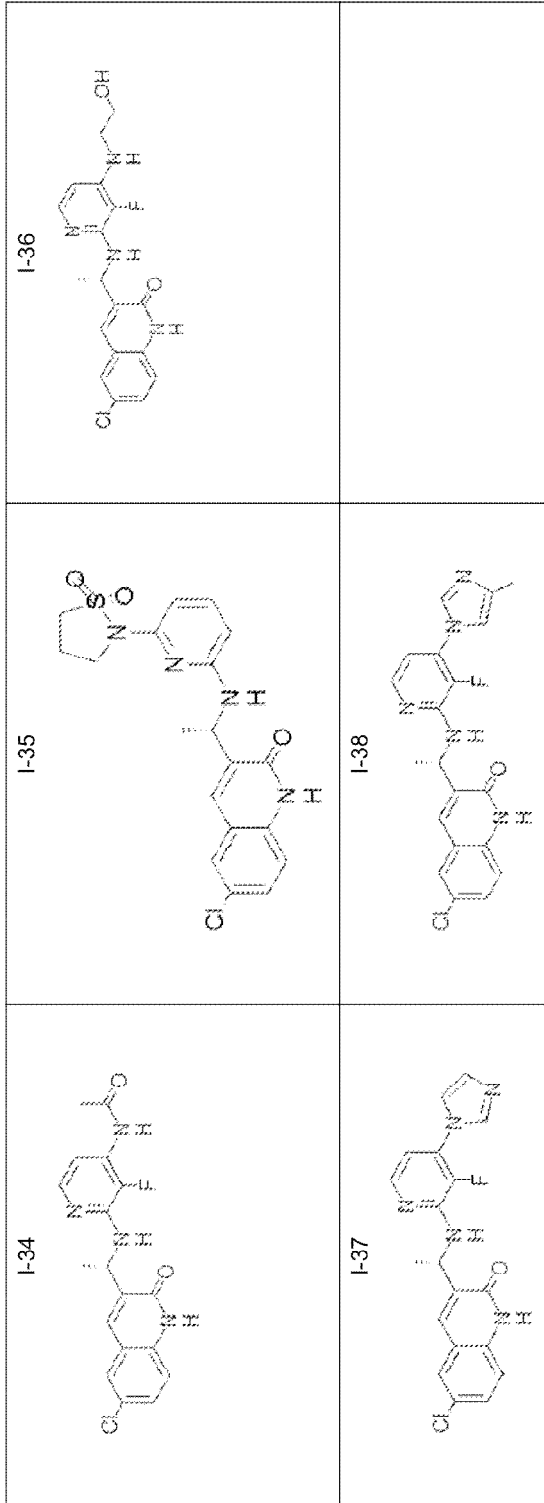
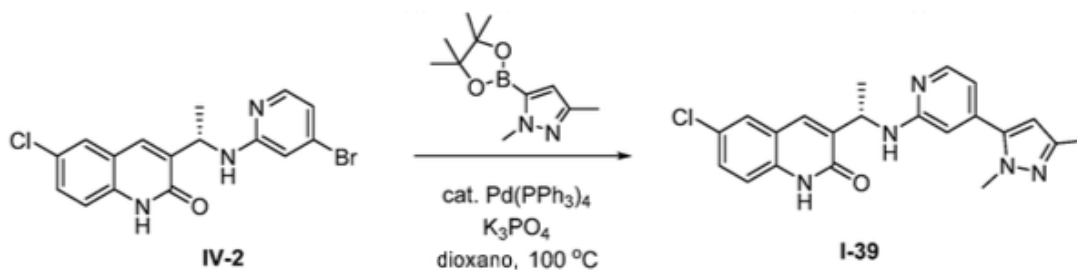


Tabla 8. Señal de LCMS y cambios químicos de RMN de cada compuesto enumerado en la Tabla 7.

Compuesto	LCMS	¹ H RMN (300 MHz) TM ppm	Nombre químico
I-34	m/z: 375,07 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,0	1 ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm 11,96 (s, 1 H), 9,93 (s, 1 H), 7,69-7,77 (m, 2 H), 7,59 (d, J=5,57 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J=8,50, 2,05 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J=5,10, 5,10 Hz, 1 H), 6,87 (d, J=7,90 Hz, 1 H), 5,18-5,32 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 1,44 (d, J=7,04 Hz, 3 H).	N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)-3-fluoropiridin-4-il)acetamida
I-35	m/z: 419,06 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,25	1 ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm 11,93 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,71 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J=8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,25 - 7,36 (m, 2 H), 7,03 (d, J=6,74 Hz, 1 H), 6,24 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 6,19 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 4,99-5,12 (m, 1 H), 3,75 - 3,86 (m, 1 H), 3,50 - 3,60 (m, 1 H), 3,46 (t, J=7,33 Hz, 2 H), 2,18-2,32 (m, 2 H), 1,40 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	2-(6-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)piridin-2-il)-1,6,2-tiazolidina-1,1-diona
I-36	m/z: 377,06 (M+H) ⁺ Ta (min): 0,79		6-cloro-3-(((1S)-1-((3-fluoro-4-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)amino)etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-37	m/z: 384,02 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,0472	1 ¹ H RMN (300 MHz, 11,99 (s, 1 H), 7,83 (d, J=5,28 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,74 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J=8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=7,60 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 6,86 (br s, 1 H), 5,25 - 5,40 (m, 1 H), 1,47 (d, J=7,04 Hz, 3 H). Los tres protones de imidazol no se muestran - decidimos que se difunden en la línea de base.	6-cloro-3-(((1S)-1-((3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)amino)etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-38	m/z: 397,99 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,05	1 ¹ H RMN (300 MHz, MHz, 11,98 (s, 1 H), 7,80 (d, J=5,57 Hz, 1 H), 7,77(s,1H), 7,74(d,J=2,05Hz,1H), 7,48 (dd, J=8,79, 2,35 Hz, 1H), 7,37 (m, 2 H), 6,81 (dd, J=4,80, 4,80 Hz, 1 H), 5,32 (m, 1 H), 2,18 (br s, 3 H), 1,47 (d, J=7,04 Hz, 3 H).	6-cloro-3-(((1S)-1-((3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino)etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona

Ejemplo 45 - Protocolo de síntesis de biblioteca: (S)-6-cloro-3-(1-((4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)amino)etil)quinolin-2(1H)-ona (I-39)**[0374]**

[0375] Un vial de reacción de 2 ml se cargó con soluciones de 1,4-dioxano 0,2 M de (S)-3-(1-((4-bromopiridin-2-il)amino)etil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona **IV-2** (100 μ L, 20 μ mol) y 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (150 μ L, 30 μ mol, 1,5 equivalentes). A la mezcla se le añadió solución tribásica acuosa de fosfato de potasio 1 M (75 μ L, 75 μ mol, 3,75 equivalentes). Se burbujó gas nitrógeno a través de la mezcla durante 3-5 segundos antes de que se añadiera una solución 0,01 M de Tetraquis de paladio en 1,4-dioxano (50 μ L, 0,5 μ mol). El gas nitrógeno se pasó a través de la mezcla una vez más, se selló el vial y se calentó a 100 $^\circ$ C durante la noche. El análisis por LC-MS confirmó la presencia del producto reticulado. La mezcla se diluyó con salmuera (500 μ L) y se extrajo con acetato de etil (2 x 500 μ L). Las capas orgánicas se dejaron caer sobre una columna de intercambio iónico de 0,5 gramos (ácido bencenosulfónico sobre sílice). La columna se lavó con acetato de etil (3 ml), luego se

liberó el compuesto del título de la columna eluyendo con una solución 10:1:1 de acetato de etil/metanol/trietilamina (3 ml). El eluyente que contenía el producto bruto se concentró bajo una corriente de nitrógeno a 50°C, se disolvió en DMSO (500 uL) y se purificó por HPLC preparativa desencadenada en masa para producir el compuesto del título (4,5 mg, 57% de rendimiento). LCMS (Método 4): Ta 0,99 min, m/z 394,08 [M+H]⁺.

5

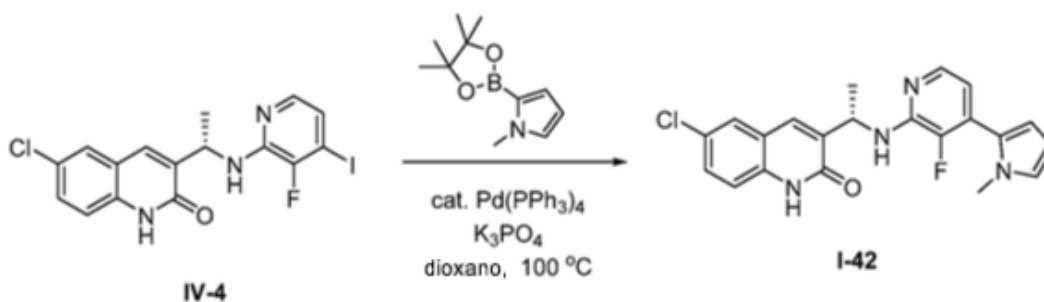
Ejemplo 46- (S)-6-cloro-3-(1-((3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-2-il)amino)etil)quinolin-2(1H)-ona (I-42)

[0376]

10

15

20



25

30

[0377] Un vial de reacción de 2 ml se cargó con soluciones de 1,4-dioxano 0,2M de (S)-6-cloro-3-(1-((3-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino)etilo)quinolin-2(1H)-ona **IV-4** (100 uL, 20 umol) y 1-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol (150 uL, 30 umol, 1,5 equivalentes). A la mezcla se le añadió solución tribásica acuosa de fosfato de potasio 1 M (75 uL, 75 umol, 3,75 equivalentes). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla durante 3-5 segundos antes de que se añadiera una solución 0,01 M de tetraquis de paladio en 1,4-dioxano (50 uL, 0,5 umol). Se pasó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla una vez más, luego se selló el vial y se calentó a 100°C durante la noche. El análisis por LC-MS confirmó la presencia del producto reticulado. La mezcla se diluyó con salmuera (500 uL) y se extrajo con acetato de etil (2 x 500 uL). Las capas orgánicas se concentraron bajo una corriente de nitrógeno a 50°C, se disolvieron en DMSO (500 uL) y se purificaron por HPLC preparativa desencadenada en masa para producir el compuesto del título (4,3 mg, 54% de rendimiento). LCMS (Método 4): Ta 1,54 min, m/z 397,05 [M+H]⁺.

35

40

45

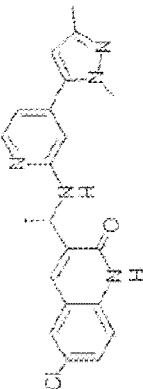
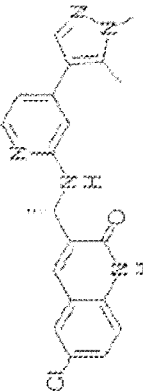
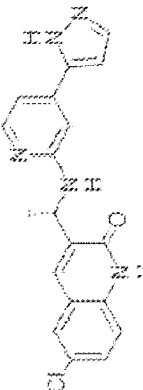


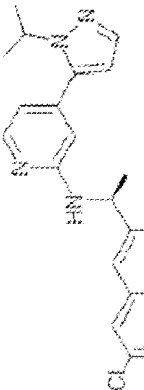
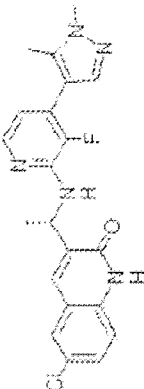
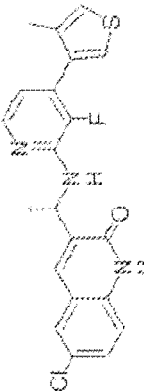

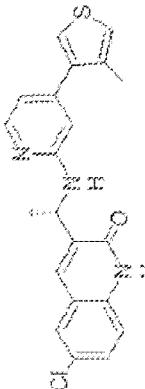
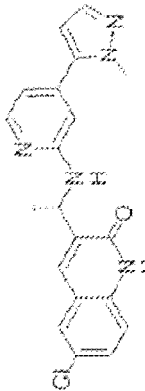
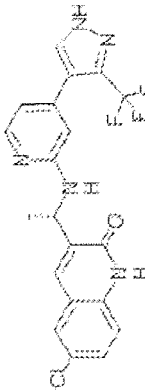
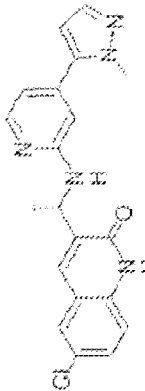
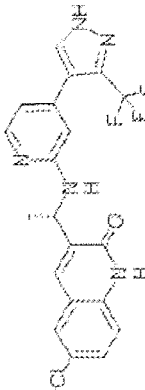
50

55

60

65

Tabla 9: Los compuestos enumerados en la Tabla 10 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de los Compuestos I-39 y I-42.

I-39	I-40	I-41
		
I-42	I-43	I-44
		
I-45	I-46	I-47
		
I-48	I-49	I-50
		
I-51	I-52	I-53
		

(continúa)

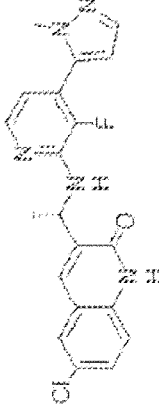
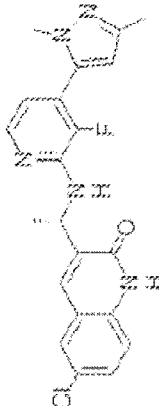
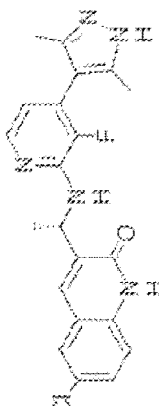
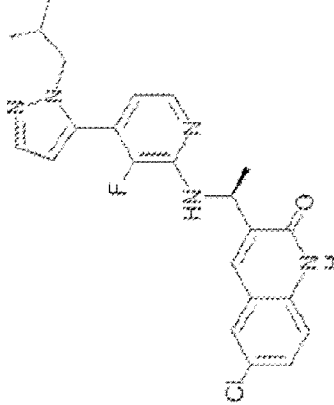
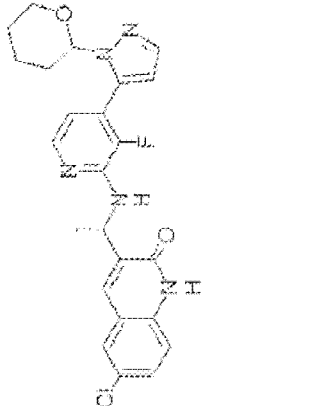
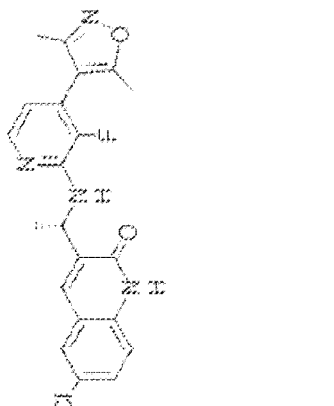
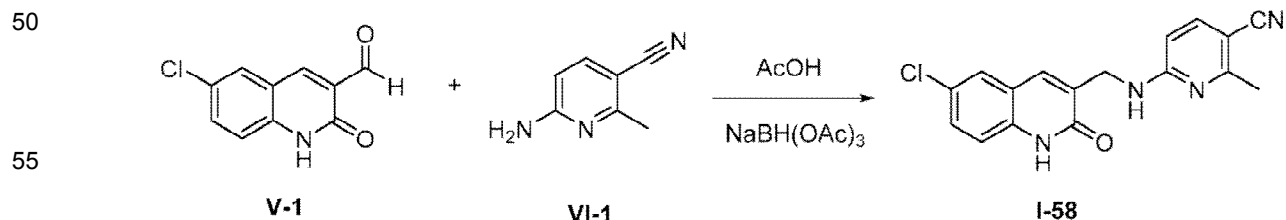
	<p>I-54</p>		<p>I-55</p>		<p>I-56</p>				<p>I-57</p>
---	-------------	--	-------------	---	-------------	---	--	---	-------------

Tabla 10. Señal de LCMS y nombres químicos de cada compuesto enumerado en la Tabla 9.

Compuesto	LCMS	Nombre químico
I-39	m/z: 394,08 (M+H) ⁺ Rt (min): 0,98	6-cloro-3-[(1S)--{[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-40	m/z: 394,10 (M+H) ⁺ Rt (min): 0,89	6-cloro-3-[(1S)-1-{{4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-41	m/z: 366,06 (M+H) ⁺ Rt (min): 0,85	6-cloro-3-[(1S)-1-{{4-(1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-42	m/z: 397,05 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,54	6-cloro-3-[(1S)-1-{{3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-43	m/z: 422,10 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,18	6-cloro-3-[(1S)-1-{{4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-44	m/z: 408,16 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,1	6-cloro-3-[(1S)-1-{{4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-45	m/z: 412,03 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,23	6-cloro-3-[(1S)-1-{{4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-46	m/z: 414,00 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,71	6-cloro-3-[(1S)-1-{{3-fluoro-4-(4-metilphen-3-il)piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-47	m/z: 450,11 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,14	6-cloro-3-[(1S)-1-{{4-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-48	m/z: 396,02 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,17	6-cloro-3-[(1S)-1-{{4-(4-metiltofen-3-il)piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-49	m/z: 380,08 (M+H) ⁺ Rt (min): 0,94	6-cloro-3-[(1S)-1-{{4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-50	m/z: 434,03 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,0	6-cloro-3-[(1S)-1-{{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-51	m/z: 412,02 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,14	6-cloro-3-[(1S)-1-{{4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-52	m/z: 412,09 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,37	6-cloro-3-[(1S)-1-{{4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoropiridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-53	m/z: 398,07 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,32	6-cloro-3-[(1S)-1-{{3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-54	m/z 413,03 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,46	6-cloro-3-[(1S)-1-{{4-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-55	m/z: 468,07 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,48	6-cloro-3-[(1S)-1-{{3-fluoro-4-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-56	m/z: 440,11 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,58	6-cloro-3-[(1S)-1-{{3-fluoro-4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-57	m/z: 426,04 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,51	6-cloro-3-[(1S)-1-{{3-fluoro-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona

Ejemplo 47 - 4-((6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-metoxibenzonitril (I-58)

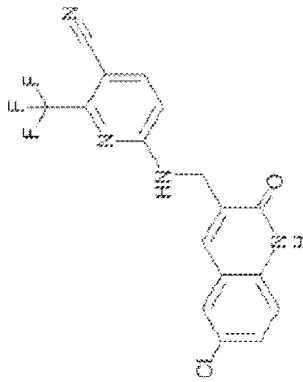
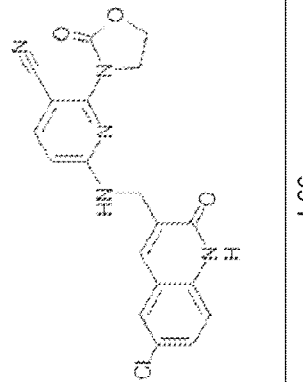
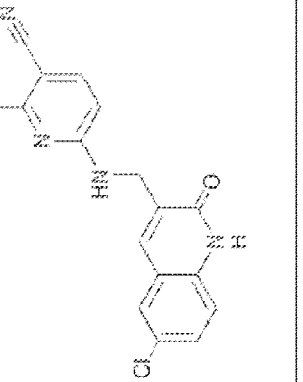
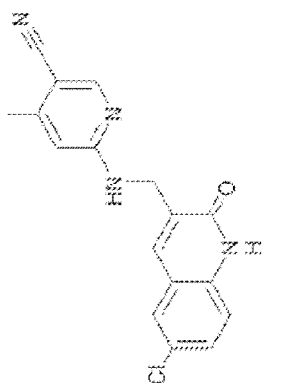
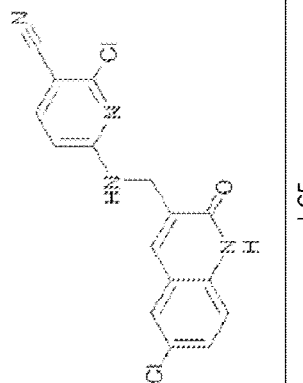
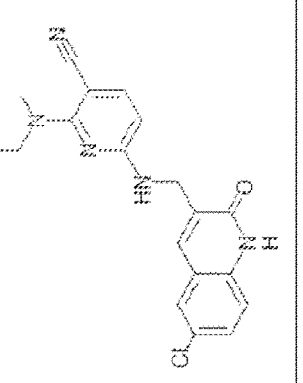
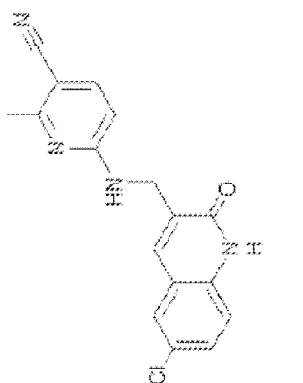
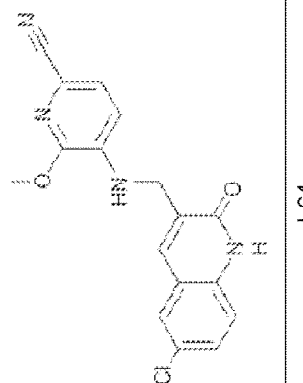
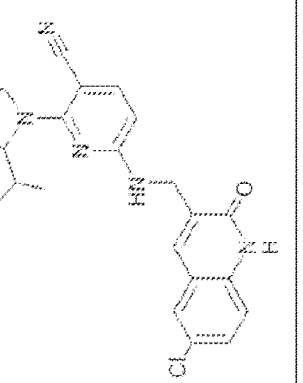
[0378]



[0379] Una suspensión de 6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (150 mg, 0,722 mmol) y 6-amino-2-metilnicotinonitril (115 mg, 0,867 mmol) en DCE (20 ml) se trató con AcOH (0,124 ml, 2,167 mmol) y se agitó durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (459 mg, 2,167 mmol). La mezcla se colocó bajo nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la suspensión se disolvió. La solución marrón se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana, tiempo durante el cual precipitó un material. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo (~0,13 g) se disolvió en metanol, se trató con gel de sílice y se evaporó. El material bruto se cromatografió por Biotage MPLC (25 g de columna de gel de sílice) con 0 a 10% de MeOH/DCM para producir 40 mg de 6-((6-

cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-ilo)metilamino)-2-metilnicotinonitril **I-58** (17%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,02 (br, 1H), 7,72-7,79 (m, 3H), 7,47 (dd, $J_1 = 2,34\text{Hz}$, $J_2 = 8,79\text{Hz}$, 1H), 7,29 (d, $J = 8,79\text{Hz}$, 1H), 6,75 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 4,31 (sd, $J = 5,57\text{ Hz}$, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,14 (d, $J = 5,27\text{Hz}$, 1H) LCMS (Método 4): Ta 1,31 min, m/z 325,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Tabla 12:** Los compuestos enumerados en la Tabla 12 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Compuesto **I-58**.

10							
15							
20		I-60		I-63		I-66	
25							
30		I-59		I-62		I-65	
35							
40							
45							
50		I-58		I-61		I-64	
55							
60							

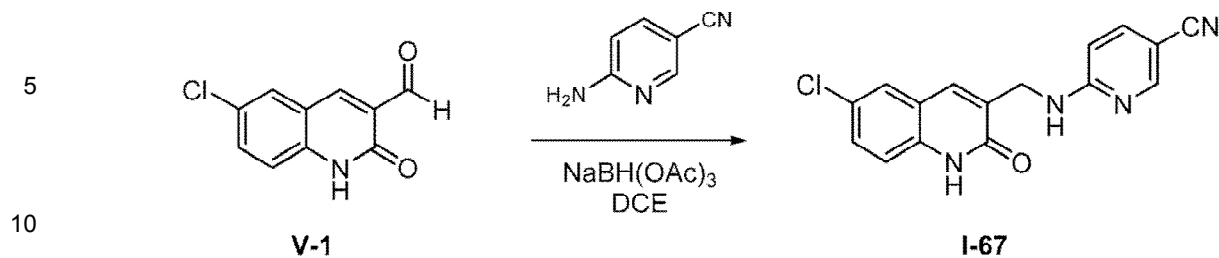
65

Tabla 13. Señal de LCMS y cambios químicos de RMN de cada compuesto enumerado en la Tabla 12.

Compuesto	LCMS	¹ H RMN (300 MHz) TM ppm	Nombre químico
5 I-58	m/z: 325,00 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,31	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6): TM 12,02(br, 1H), 7,72-7,79((m,3H), 7,47(dd, J1=2,34Hz, J2=8,79Hz, 1H), 7,29(d, J=8,79Hz, 1H), 6,75(d, J=8,8Hz, 1H), 4,31(sd, J=5,57Hz, 1H), 4,11(s, 1H), 3,14(d, J=5,27Hz, 1H)	6-(((6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-metilpiridina-3-carbonitril
10 I-59	m/z: 325,00 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,24	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6): TM 11,98(br, 1H), 8,24(s, 1H), 7,86(s, 1H), 7,72(d, J=2,21Hz, 1H), 7,59(s 1H), 7,41(d, J= 8,47Hz, 1H), 7,25(d, J=8,78Hz, 1H), 6,49(s, 1H), 4,33(s, 2H), 2,22(s, 3H)	6-(((6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-4-metilpiridina-3-carbonitril
15 I-60	m/z: 378,98 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,5	¹ H RMN (300 MHz, MHz, DMSO-d6): TM 12,02(br, 1H), 8,54(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,70(s, 2H), 7,45(d, J=7,05Hz, 1H), 7,25(d, J= 87,8Hz, 1H), 6,86(s, 1 H), 4,37(s, 2H)	6-(((6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-(trifluorometil)piridina-3-carbonitril
20 I-61	m/z: 340,98 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,35	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6): TM 12,01(br, 1H), 7,75(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,45(dd, J1=2,64Hz, J2=8,79Hz, 1H), 7,25-7,30(m, 2H), 6,90(m, 1H), , 6,57(d, J=7,91Hz, 1H), 4,22(d, J=5,57Hz, 2H), 3,94(s, 3H)	5-(((6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-6-metoxipiridina-2-carbonitril
25 I-62	m/z: 344,89 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,48	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6): TM 12,03(br, 1H), 8,00(d, J=7,95Hz, 1 H), 7,95(m, 1H), 7,80(s, 1H), 7,64(s, 1H)), 7,45-7,48(m, 1H) 7,29(d, J= 8,79Hz, 1H), 6,73(d, J=7,95Hz, 1H), 4,37(d, J=5,26Hz, 2H), 3,31(s,3H)	2-cloro-6-(((6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)piridina-3-carbonitril
30 I-63	m/z: 396,12 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,26		6-(((6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridina-3-carbonitril
35 I-64	m/z: 422,24 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,8533	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6 TM 11,93(br, 1H), 7,74(s, 1H), 7,37- 7,43(m,3H), 7,24(m,1H), 7,06 (m, 1H), 5,72 (d,J=, 1H) 4,16-4,44(m, 2H), 3,70- 3,78(m,, 1H), 3,10-3,25(m, 1H), 1,82- 1,92 (m, 1H), 1,66-1,78(m, 2H), 1,54- 	6-(((6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-[2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]piridina-3-carbonitril
40 I-65	m/z:396,22 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,735	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6): TM 11,93(br, 1H), 7,74(s, 1H),7,37- 7,43(m,3H), 7,24(d, J=8,93Hz, 1H), 7,06(m, 1H), 5,82 (d, J=8,98Hz, 1 H) 4,29(d, J=4,97Hz, 2H),3,70-3,78(m,, 1H), 3,05-3,20(m, 2H), 32,79*s, 3H), 1,64(m, 1H)0,05(s, 6H)	6-(((6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)aminol-2-metilpropil)amino] piridi
45 I-66	m/z: 340,92 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,43	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6 TM 11,95(br, 1H), 7,79(s, 1H), 7,75(d, J=8,36Hz,1H), 7,62(s, 1H), 7,56(m, 1H), 7,42(m, 1H) 7,26(d, J=8,68Hz, 1H), 6,03(d, J=8,44Hz, 1H), 4,21(d, J=5,5Hz,2H), 3,63 (s, 3H)	6-(((6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-metoxipiridina-3-carbonitril

Ejemplo 48 - Protocolo de síntesis de biblioteca: 6-(((6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)nicotinonitril (I-67)

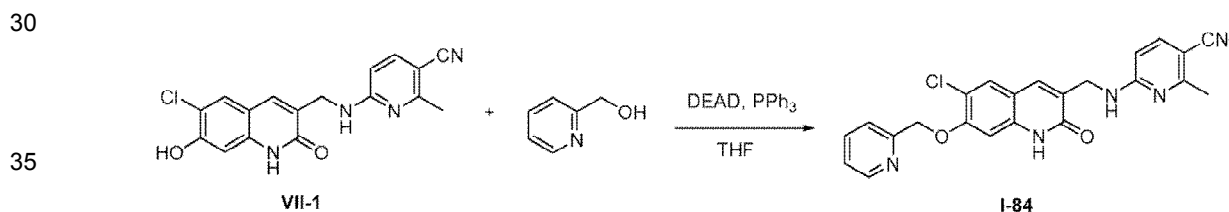
65 [0380]



15 **[0381]** Se añadió 6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído **V-1** (4,15 mg, 20 μmol) como un sólido a una solución 0,2 M de 6-aminonicotinonitril en DMA (165 μl , 33 μmol). Se añadió un volumen adicional de 1,2-dicloroetano (150 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla resultante se cargó con una suspensión 0,2 M de triacetoxiborohidruro de sodio en DCE (200 μl , 40 μmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que el análisis LC-MS confirmó la presencia de un producto de aminación reductora, la mezcla se repartió entre acetato de etil (500 μl) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 μl). La capa orgánica se transfirió y la capa acuosa se extrajo una vez más con acetato de etil nuevo (500 μl). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida con calor (50°C). El residuo bruto se disolvió en DMSO (500 μl) y se purificó por HPLC preparativa desencadenada en masa para dar el compuesto del título (0,8 mg, rendimiento del 13%). LCMS (Método 4): Ta 1,20 min, m/z 311,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 **Ejemplo 49 - 6-(((6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-metilnicotinonitril (I-84))**

30 **[0382]**



40 **[0383]** En un vial de 1,5 ml se añadió 6-(((6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-metilnicotinonitril (150 μl , 0,030 mmol) y trifetilfosfina (180 μl , 0,036 mmol) en dioxano fresco para dar una solución de color canela. Se añadió piridin-2-ilmetanol (165 μl , 0,033 mmol). El vial se lavó con N_2 . Se añadió (E)-diisopropil diazeno-1,2-dicarboxilato (180 μl , 0,036 mmol) en THF anhido fresco. El vial se tapó rápidamente y se calentó durante 2 horas a 50°C. LCMS muestra que se ha consumido la trifetilfosfina pero todavía hay algo de 4-(((6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-metoxi benzonitril presente. Se añadieron más trifetilfosfina (180 μl , 0,036 mmol) y (E)-diisopropil diazeno-1,2-dicarboxilato (180 μl , 0,036 mmol) en THF fresco. La reacción se calentó durante dos horas a 50°C. LCMS muestra que el material de partida ha sido consumido. La reacción se secó bajo N_2 . El residuo se repartió entre 1 ml de 1N NaOH y 1 ml de EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron bajo flujo de N_2 . El residuo se sometió a purificación por HPLC preparada desencadenada en masa (2,5 mg, 19% de rendimiento). LCMS (Método 4): Ta 1,76 min, m/z 432,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$

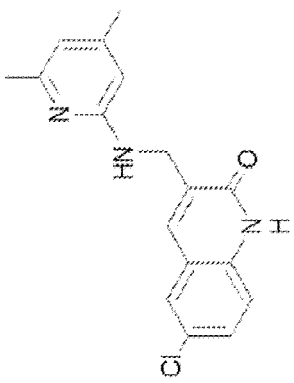
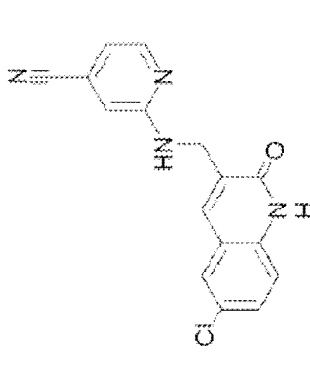
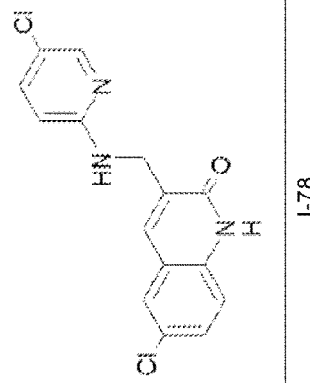
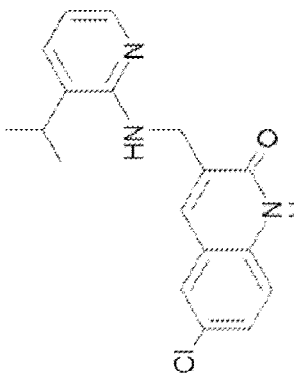
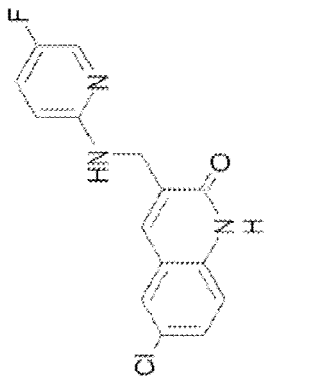
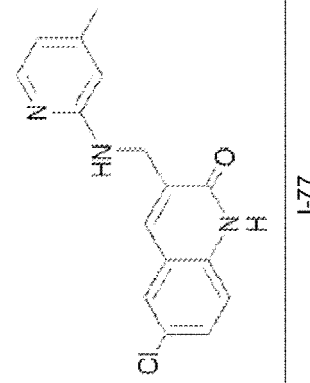
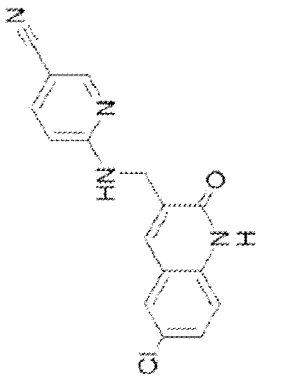
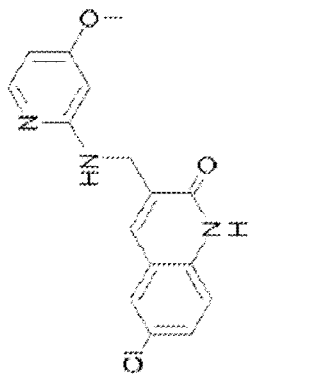
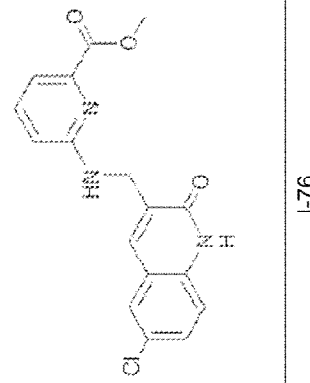
50

55

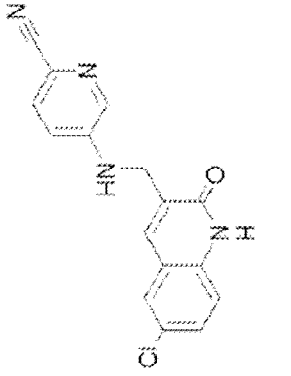
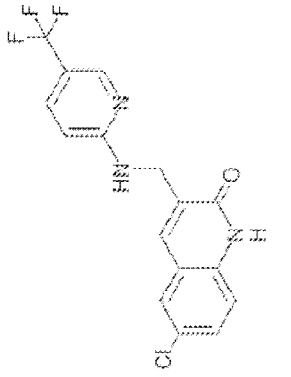
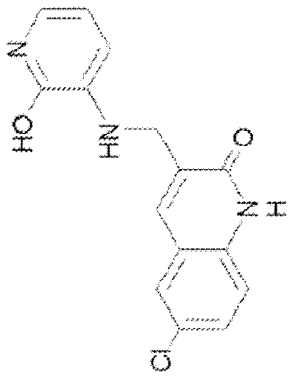
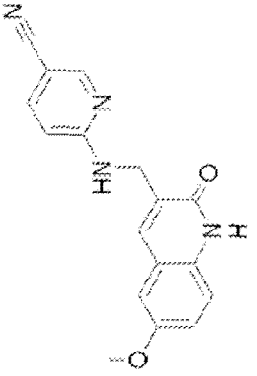
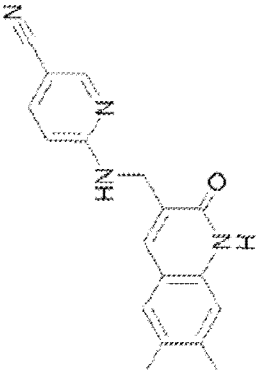
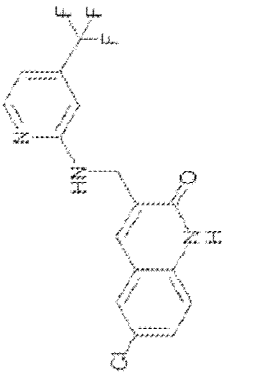
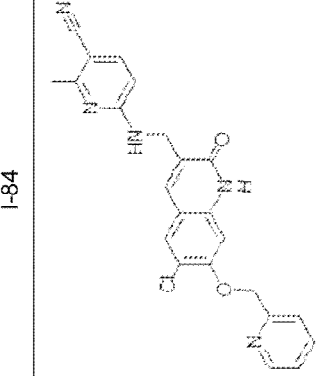
60

65

Tabla 14 Los compuestos enumerados en la Tabla 14 se prepararon usando métodos similares al descrito para la preparación del **Compuesto 1-67** y **1-84**.

I-69		I-72		I-75	
I-68		I-71		I-74	
I-67		I-70		I-73	
					I-76
					I-77
					I-78

(continúa)

	<p>I-81</p>
	<p>I-80</p>
	<p>I-79</p>
	<p>I-84</p>
	<p>I-83</p>
	<p>I-82</p>
	<p>I-85</p>

(continúa)



Tabla 15. Señal de LCMS y nombres químicos de cada compuesto enumerado en la Tabla 14.

Compuesto	LCMS	Nombre químico
I-67	m/z: 311,00 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,2	6-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]piridina-3-carbonitril
I-68	m/z: 328,08 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,0	6-cloro-3-[[[3-(propan-2-il)piridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-69	m/z: 313,96 (M+H) ⁺ Rt (min): 0,9	6-cloro-3-[[[4,6-dimetilpiridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-70	m/z: 315,94 (M+H) ⁺ Rt (min): 0,83	6-cloro-3-[[[4-metoxipiridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-71	m/z: 303,93 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,18	6-cloro-3-[[[5-fluoropiridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-72	m/z: 310,96 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,24	2-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]piridina-4-carbonitril
I-73	m/z: 343,93 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,18	6-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]piridina-2-carboxilato de metil
I-74	m/z: 300,11 (M+H) ⁺ Rt (min): 0,85	6-cloro-3-[[[4-metilpiridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-75	m/z: 319,92 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,36	6-cloro-3-[[[5-cloropiridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-76	m/z: 302,04 (M+H) ⁺ Rt (min): 0,94	6-cloro-3-[[[2-hidroxipiridin-3-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-77	m/z: 354,12 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,47	6-cloro-3-[[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-78	m/z: 310,96 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,14	5-[[[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]piridina-2-carbonitril
I-79	m/z: 353,94 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,45	6-cloro-3-[[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-80	m/z: 305,19 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,21	6-[[[(6,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]piridina-3-carbonitril
I-81	m/z: 307,13 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,03	6-[[[(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]piridina-3-carbonitril
I-82	m/z: 296,17 (M+H) ⁺ Rt (min): 0,74	6-metoxi-3-[[[4-metilpiridin-2-il]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
I-83	m/z 354,98 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,29	6-[[[(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril
I-84	m/z: 432,30 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,76	6-[[[(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril
I-85	m/z: 531,03 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,0	6-[[[(6-cloro-7-[2-(4-metanesulfonilpiperazin-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril

Ejemplo 50 -- Ensayo enzimático IDH1-R132H e IDH1-R132C

[0384] Los ensayos se realizaron en una placa negra de 384 pocillos. Se incubó una parte alícuota de 250 nL de compuesto con 10 µl de IDH1-R132H 30 nM o proteína recombinante IDH1-R132C 10 nM en tampón de ensayo (Tris 50 mM pH = 7,5, NaCl 150 mM, MgCl₂ 5 mM, 0,1% (p/v) Albúmina de suero bovino y 0,01% de Triton X-100) en cada pocillo a 25°C durante 15 minutos. Después de que la placa se centrifugó brevemente, se preparó una alícuota de 10 µl de α-cetoglutarato 2 mM y una solución de NADPH 20 µM preparada en tampón de ensayo se añadió a cada pocillo y la reacción se mantuvo a 25°C durante 45 minutos. Se añadió a cada pocillo una alícuota de 10 µl de solución de diaforasa (0,15 U/ml de diaforasa y 30 µM de resazurina en tampón de ensayo). La placa se mantuvo a 25°C durante 15 minutos y luego se leyó en un lector de placas con longitudes de onda de excitación y emisión a 535 nm y 590 nm, respectivamente. La CI₅₀ de un compuesto dado se calculó ajustando la curva de respuesta a la dosis de inhibición del consumo de NADPH a una concentración dada con la ecuación logística de cuatro parámetros.

Ejemplo 51 -- Ensayo celular de 2-HG utilizando células mutantes IDH1 de HCT116

[0385] Se cultivaron células mutantes IDH1-R132H e IDH1-R132C de HCT116 en medios de crecimiento (5A de McCoy, 10% de suero bovino fetal, 1X solución antibiótica-antimicótica y 0,3 mg/ml de G418) en 5% de CO₂ en un incubador a 37°C. Para preparar el ensayo, las células se tripsinizaron y se resuspendieron en medios de ensayo (5A de McCoy sin L-glutamina, suero bovino fetal al 10%, solución antibiótica antimicótica 1X y 0,3 mg/ml de G418).

Se transfirió una alícuota de 10.000 células/100 µl a cada pocillo de una placa de cultivo de tejidos transparente de 96 pocillos. Las células se incubaron en CO₂ al 5% a 37°C en una incubadora durante la noche para permitir una correcta unión celular. Luego, se añadió una parte alícuota de 50 µl de medio que contenía el ensayo a cada pocillo y la placa de ensayo se mantuvo en CO₂ al 5% a 37°C en una incubadora durante 24 horas. Luego se retiró el medio de cada pocillo y se agregaron a cada pocillo 150 µl de una mezcla de metanol/agua (80/20 v/v). Las placas se mantuvieron a -80°C en el congelador durante la noche para permitir la lisis celular completa. Se analizó una alícuota de 125 µl de sobrenadante extraído mediante espectrometría de alta masa de RapidFire (Agilent) para determinar el nivel de 2-HG celular. La CI₅₀ de un compuesto dado se calculó ajustando la curva de respuesta a la dosis de la inhibición celular 2-HG a una concentración dada con la ecuación logística de cuatro parámetros

[0386] La tabla 16 a continuación proporciona la actividad de cada compuesto de acuerdo con la leyenda de que "++++" indica una inhibición a una concentración <0,1 µM; "+++" indica la inhibición a una concentración entre 0,1 µM y 1 µM del compuesto descrito; "++" indica la inhibición a una concentración de 1 µM a 10 µM del compuesto descrito; y "+" indica la inhibición a una concentración >10 µM para la enzima IDH1 R132H y la enzima IDH1 R132C.

[0387] Para HCT116 IDH1 R132H y HCT116 IDH1 R132C, "++++" indica una inhibición a una concentración <0,01 mM; "+++" indica la inhibición a una concentración entre 0,01 µM y 0,1 µM del compuesto descrito; "++" indica la inhibición a una concentración de 0,1 µM a 1 µM del compuesto descrito; y "+" indica inhibición a una concentración > 1 µM.

Tabla 16 Resultados de los compuestos ilustrativos de Fórmula I en los ensayos IDH1-R132H, IDH1-R132C, IDH1-MS-HTC116-R132H, y IDH1-MS-HTC116-R132C.

Compuestos	Intervalo de enzima IDH1 R132H	Intervalo de enzima IDH1 R132C	Intervalo HCT IDH1 R132H	Intervalo HCT IDH1 R132C
	CI50 (uM)	CI50 (uM)	CI50 (uM)	CI50 (uM)
I-1	++++	+++	+++	++
I-2	++	++		
I-3	++	++		
I-4	++++	+++	++	++
I-5	++++	+++	++	++
I-6	++++	+++	++	+++
I-7	++++	++	++	++
I-8	+			
I-9	+++	+++	++	+
I-10	++++	++		
I-11	++++	+++	+++	++
I-12	+++			
I-13	+++	++		
I-14	++++	+++	++	++
I-15	+++			
I-16	++			
I-17	+			
I-18	+++	++		
I-19	+++	++		
I-20	+			
I-21	++++	+++	++	++
I-22	++++	+++	++++	++
I-23	++++	++++	+++	+++
I-24	++++	+++	+++	++
I-25	++++	++++	+++	++
I-26	++++	++++	++++	+++
I-27	++++	++++	+++	++
I-28	++++	++++	+++	++++
I-29	++++		+++	+++
I-30	++++	+++	+++	+++
I-31	+++			

ES 2 706 525 T3

(continúa)

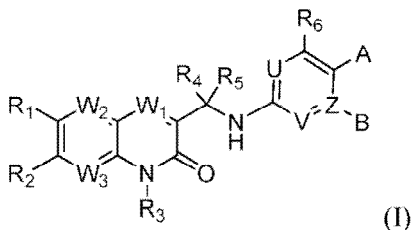
Compuestos	Intervalo de enzima IDH1 R132H	Intervalo de enzima IDH1 R132C	Intervalo HCT IDH1 R132H	Intervalo HCT IDH1 R132C
	CI50 (uM)	CI50 (uM)	CI50 (uM)	CI50 (uM)
I-32	+++			
I-33	++			
I-34	++++	+++		
I-35	++			
I-36	++	+		
I-37	++			
I-38	++			
I-39	++	+++		
I-40	+++	+++	++	++
I-41	++	++		
I-42	++			
I-43	++	++		
I-44	++	++		
I-45	++			
I-46	++			
I-47	++	++		
I-48	++	++		
I-49	++	++		
I-50	++	+		
I-51	++			
I-52	++	+		
I-53	++	+		
I-54	+			
I-55	+			
I-56	+	+		
I-57	+			
I-58	++++	+++	++	+
I-59	+++	++		
I-60	++			
I-61	++++			
I-62	+			
I-63	+			
I-64	+			
I-65	+			
I-66	+			
I-67	+++	+		
I-68	+++			
I-69	++			
I-70	++			
I-71	++			
I-72	++			
I-73	++			
I-74	++			
I-75	++			
I-76	++			

(continúa)

Compuestos	Intervalo de enzima IDH1 R132H	Intervalo de enzima IDH1 R132C	Intervalo HCT IDH1 R132H	Intervalo HCT IDH1 R132C
	CI50 (uM)	CI50 (uM)	CI50 (uM)	CI50 (uM)
I-77	+			
I-78	+			
I-79	+			
I-80	+++			
I-81	++			
I-82	+			
I-83	++++	+	+	+
I-84	+++			
I-85	++++	+++		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



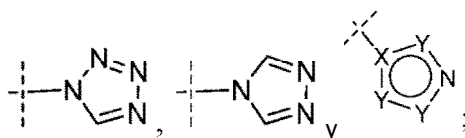
o una de sus sales, enantiómeros, hidratos, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en la que:

cada W_1 y W_2 es independientemente CH, CF o N;

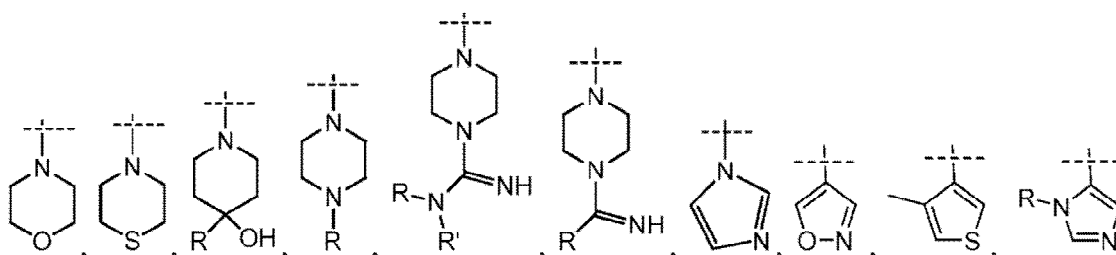
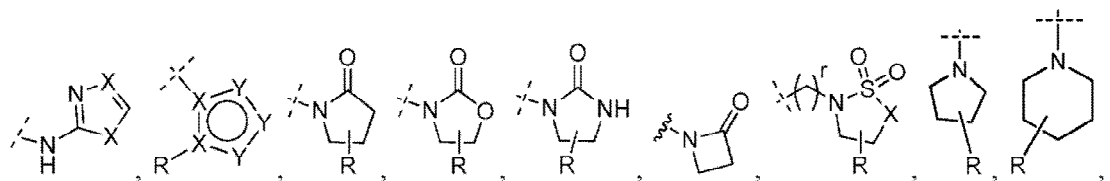
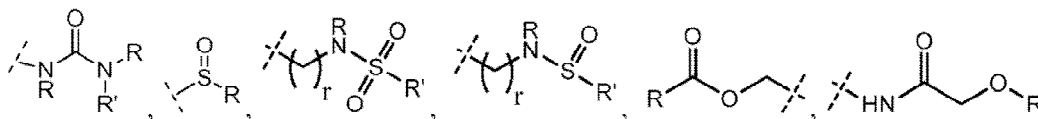
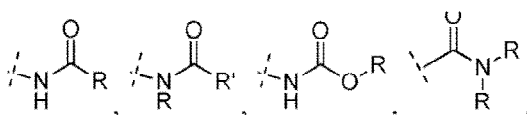
W_3 es independientemente, CR_2 o N;

U y V son independientemente N, CH o CR_6 ; Z es independientemente N o C, siempre que uno y solo uno de U, V o Z sea N, y R_1 no sea H, C_1 - C_4 alquil o metoxi;

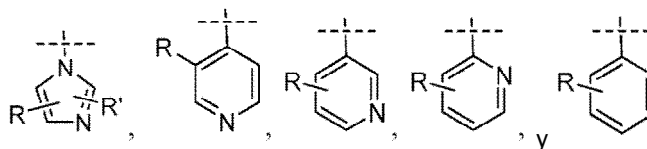
A se selecciona del grupo que consiste en H, D, halógeno, CN, -CHO, -COOH, -COOR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, $R'S(O)_2$ -, $-O(CH_2)_n C(O)R'$, $R'S(O)$ -, heteroaril, -SOMe, -SO₂Me,



B se selecciona del grupo que consiste en nulo, H, D, R_6 , OH, NO₂, NH₂, -NR₇R₈, CN, C_1 - C_6 alquil, C_3 - C_8 cicloalquil, aril sustituido, C_1 - C_6 alcoxi, heteroaril sustituido, $-O(CH_2)_n R'$, $-(CH_2)_n C(O)NHR'$, -C(O)NH₂, -SR, O-, $(CHR')_n S(O)R$, $-(CHR')_n S(O)_2R$, -COOR.



5



10

en donde X e Y son independientemente en cada aparición C, N, NR', S y O, siempre que el anillo que contiene X e Y no pueda tener más de 4 N o átomos de NH o más de un S o O átomos, y en donde S y O no son contiguos; siempre que B sea nulo cuando Z sea N;

15

R y R' cada vez que aparecen se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, CN, -CH₂CN, halógeno, -NR₇R₈, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ alquil, R₇S(O)₂-, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, heterocicilil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros, en donde cada R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, halógeno, C₁-C₆ alcoxi, NH₂, R₇S(O)₂-, CN, C₃-C₈ cicloalquil, heterocicililo de 3 a 8 miembros, aril, heteroaril y R₇S(O)-;

20

R₁ es independientemente H, OH, CN, halógeno, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquenil, C₃-C₈ cicloalquil, heterocicililo de 3 a 8 miembros, aril, o heteroaril, en donde cada C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, heterocicilil, aril o heteroaril de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido una o más veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, NH₂, CN, C₁-C₆ alquil y C₁-C₆ alcoxi;

25

R₂ es independientemente H, OH, CN, halógeno, CF₃, CHF₂, bencil, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, NH₂, -O(CH₂)_nR', -O(CH₂)_nC(O)NHR', -O(CH₂)_nC(O)R', NHR₇, -N(R₇)(R₈), NHC(O)R₇, NHS(O)R₇, NHS(O)₂R₇, NHC(O)OR₇, NHC(O)NHR₇, -S(O)₂NHR₇, NHC(O)N (R₈)R₇, OCH₂R₇, CHRR' u OCHR'R₇, en donde C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquil sustituido con uno o más halógenos, heterocicililo de 3 a 8 miembros, aril, -heteroaril-C(O)NH₂, y heteroaril;

30

o R₁ y R₂ pueden combinarse para formar un C₄-C₆ cicloalquil o un heterocicililo de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S;

35

R₃ es H, D, C₁-C₆ alquil, o; -OH, R₄ y R₅ son independientemente H, D, halógeno, CH₂OH, C₁-C₃ alquil o C₁-C₃ alquil sustituido con halógeno, o R₄ y R₅ cuando se combinan pueden formar un C₃-C₅ cicloalquil o C₃-C₅ heterocicililo;

40

R₆ es H, halógeno, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alquil sustituido con halógeno, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxi sustituido con uno o más halógenos, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, heterocicilil, aril o heteroaril de 3 a 8 miembros;

R₇ y R₈ son independientemente H, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, heterocicilil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros; o cuando se combinan, R₇ y R₈ pueden formar un anillo heterocicililo o heteroaril de 3 a 8 miembros;

n es 0, 1 o 2; y

r es 0, 1 o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que AisCN.

45

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que B es C₁-C₆ alcoxi o C₁-C₆ alquil.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que B es metoxi o metil.

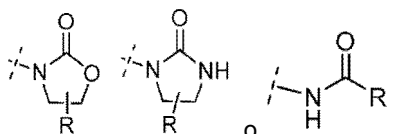
50

5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que U es N o V es N.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es H o F.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que B es

55

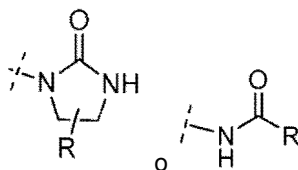


60

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que B es

65

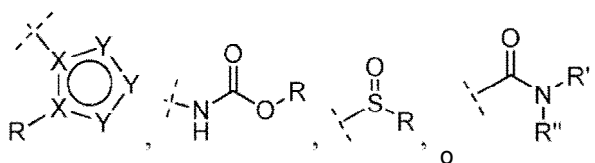
5



10 y R es metil, etil y ciclopropilo.

9. El compuesto de la reivindicación 6, en el que B es

15



20

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

25

- a) R₄ y R₅ son H; o
- b) R₄ es H y R₅ es metil; o
- c) R₄ es H y R₅ es (S)-metil; o
- d) R₄ y R₅ son halógenos; o
- e) R₄ es F y R₅ es metil; o
- f) R₄ y R₅ pueden combinarse para formar un C₃-C₅ cicloalquil.

30

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W₁, W₂ y W₃ son CH o CF.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W₁ o W₃ es N.

35

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ es halógeno.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R₁ es cloro.

40

15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ es H, halógeno o C₁-C₆ alcoxi, o C₁-C₆ alcoxi sustituido con heteroaril o heterociclilo de 3 a 8 miembros.

16. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

45

- 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metoxipiridina-3-carbonitril];
- 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metoxipiridina-3-carbonitril];
- 6-[[[(1R)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metoxipiridina-3-carbonitril];
- 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];
- 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metilpiridina-3-carbonitril];
- 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metoxipiridina-3-carbonitril];
- 5-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-6-metoxipiridina-2-carbonitril];
- 6-[[[(1R)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];
- 6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];
- 6-cloro-3-[[[(1S)-1-[[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona];
- 6-cloro-3-[[[(1S)-1-[[6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona];
- 6-cloro-3-[[[(1S)-1-[[6-metil-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona];
- 6-cloro-3-[[[(1S)-1-[[4-(4,4-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona];
- 6-cloro-3-[[[(1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona];
- 6-cloro-3-[[[(1S)-1-[[3-metil-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona];
- 6-cloro-3-[[[(1S)-1-[[4-fluoro-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona];
- 6-cloro-3-[[[(1S)-1-[[6-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona];
- 6-cloro-3-[[1-((4-[(4S)-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il]amino)etil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona];
- 6-cloro-3-[[[(1S)-1-[[6-[(4S)-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona];
- 6-cloro-3-[[[(1R)-1-[[6-[(4S)-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona];
- 6-[[1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];
- 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];
- 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril];

65

- 6-[[1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
6-[[1-(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metoxipiridina-3-carbonitril;
6-[[1-(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metoxipiridina-3-carbonitril;
6-[[1-(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metilpiridina-3-carbonitril;
5 6-[[1-(1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
6-[[1-(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
6-[[1-(6-cloro-2-oxo-7-(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridin-3-carbonitril;
6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)ciclopropil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
6-[[2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)propan-2-il]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
10 6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-[(2-hidroxi)etil]amino}-6-metilpiridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
N-(2-[[1(S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-3-fluoropiridin-4-il)acetamida;
2-(6-[[1(S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-2-il)-1,6,2-tiazolidina-1,1-diona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{3-fluoro-4-[(2-hidroxi)etil]amino}piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
15 6-cloro-3-[[1(S)-1-{{3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-(1H-pirazol-5-il)piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
20 6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{3-fluoro-4-(4-metiltofen-3-il)piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
25 6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-(4-metiltofen-3-il)piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoropiridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
30 6-cloro-3-[[1(S)-1-{{3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{3-fluoro-4-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{3-fluoro-4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{3-fluoro-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
35 6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metilpiridina-3-carbonitril;
6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-(trifluorometil)piridina-3-carbonitril;
5-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-6-metoxipiridina-2-carbonitril;
2-cloro-6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridina-3-carbonitril;
40 6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridina-3-carbonitril;
6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-[2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]piridina-3-carbonitril;
6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-[metil(2-metilpropil)amino]piridin-3-carbonitril;
6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metoxipiridina-3-carbonitril;
6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridina-3-carbonitril;
45 6-cloro-3-[[1(S)-1-{{3-(propan-2-il)piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-(4,6-dimetilpiridin-2-il)amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-(4-metoxipiridin-2-il)amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{5-(5-fluoropiridin-2-il)amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
2-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridina-4-carbonitril;
50 6-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-2-carboxilato de metil;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-(metilpiridin-2-il)amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{5-(cloropiridin-2-il)amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{2-(hidroxipiridin-3-il)amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{5-(trifluorometil)piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
55 5-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridina-2-carbonitril;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-[[1-(6,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridina-3-carbonitril;
6-[[1-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridina-3-carbonitril;
6-metoxi-3-[[1-(4-metilpiridin-2-il)amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
60 6-[[1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
6-[[1-(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
6-[[1-(6-cloro-7-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
N-(2-[[1(S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-il)carbamato de metil;
65 2-[[1(S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridina-4-carboxamida;
6-cloro-3-[[1(S)-1-{{4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il}amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;

- N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}piridin-4-il)acetamida;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
3-(((1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
5 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}piridin-4-il)-N-(2-metilpropilo)metanosulfonamida;
N-(2-(((1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}piridin-4-il)carbamato de metil;
10 2-(((1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}piridina-4-carboxamida;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-
dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-
2-ona;
N-(2-(((1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}piridin-4-il)acetamida;
15 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(4-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroqui-Nolin-2-ona;
3-(((1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidro-roquinolin-2-
ona;
20 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolinina-2-ona;
N-(2-(((1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}piridin-4-il)-N-(2-
metilpropil)metanosulfonamida;
6-(((1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)-2-metilpiridina-3-carbonitril;
25 N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}piridin-4-il)carbamato de metil;
2-(((1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}piridin-4-carboxamida;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-metoxi-1,2-dihidroquinololin-2-ona;
6-cloro-7-metoxi-3-(((1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
30 N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}piridin-4-il)acetamida;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-metoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-7-metoxi-3-(((1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-7-metoxi-3-(((1S)-1-[[4-(4-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
3-(((1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-7-metoxi-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
35 6-cloro-7-metoxi-3-(((1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
6-cloro-7-metoxi-3-(((1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
N-(2-(((1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}piridin-4-il)-N-(2-
metilpropil)metanosulfonamida;
6-(((1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino)-2-metilpiridina-3-carbonitril;
40 N-(2-(((1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}piridin-4-il)carbamato;
2-(((1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}piridina-4-carboxamida;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-
2-ona;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-
ona;
45 N-(2-(((1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}piridin-4-il)acetamida;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(4-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
3-(((1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
50 6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-(((1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
N-(2-(((1S)-1-[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}piridin-4-il)-N-(2-
metilpropil)metanosulfonamida;
6-(((1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino)-2-metilpiridina-3-carbonitril;
55 metil
N-(2-(((1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}piridin-4-il)carbamato;
2-(((1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}piridina-4-carboxamida;
6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-(((1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-
dihidroquinolin-2-ona;
60 6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-(((1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-
dihidroquinolin-2-ona;
N-(2-(((1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}piridin-4-il)acetamida
6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-(((1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-(((1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
65 6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-(((1S)-1-[[4-(4-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-quinolina-2-ona;
3-(((1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-

- ona;
- 6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-[(1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-[(1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 5 N-(2-[[[(1S)-1-[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino]piridin-4-il]-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
- 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
- N-(2-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-il]carbamato de metil;
- 2-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-carboxamida;
- 6-cloro-7-fluoro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 10 6-cloro-7-fluoro-3-[(1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- N-(2-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-il]acetamida;
- 6-cloro-7-fluoro-3-[(1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-7-fluoro-3-[(1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 15 6-cloro-7-fluoro-3-[(1S)-1-[[4-(4-metilfiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 3-[(1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-7-fluoro-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 6-cloro-7-fluoro-3-[(1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 6-cloro-7-fluoro-3-[(1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- N-(2-[[[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-il]-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
- 20 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
- N-(2-[[[(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-il]carbamato de metil;
- 2-[[[(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-carboxamida;
- 6-cloro-8-fluoro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-8-fluoro-3-[(1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 25 N-(2-[[[(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-il]acetamida;
- 6-cloro-8-fluoro-3-[(1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-8-fluoro-3-[(1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-8-fluoro-3-[(1S)-1-[[4-(4-metilfiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 3-[(1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-8-fluoro-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 30 6-cloro-8-fluoro-3-[(1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 6-cloro-8-fluoro-3-[(1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- N-(2-[[[(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]piridin-4-il]-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
- 35 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
- N-(2-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino]piridin-4-il]carbamato de metil;
- 2-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino]piridin-4-carboxamida;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 40 N-(2-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino]piridin-4-il]acetamida;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(4-metilfiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 3-[(1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-2-ona;
- 45 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- N-(2-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino]piridin-4-il]-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
- 6-[[[(1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino]-2-metilpiridina-3-carbonitril;
- N-(2-[[[(1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino]piridin-4-il]carbamato de metil;
- 50 6-cloro-3-[(1S)-1-[[3-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- N-(2-[[[(1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino]piridin-4-il]acetamida;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1,2-oxazol-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona
- 55 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(4-metilfiofen-3-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- 3-[(1S)-1-[[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-6-cloro-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- 6-cloro-3-[(1S)-1-[[4-(3-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]amino]etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- N-(2-[[[(1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino]piridin-4-il]-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida; y
- 60 (S)-6-cloro-3-1-((4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piridin-2-il)amino)etil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.

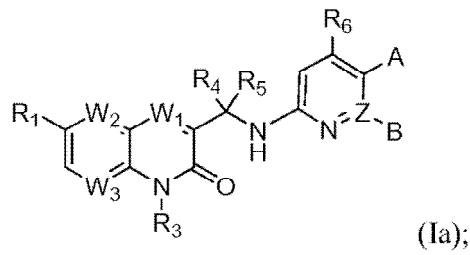
17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es 6-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-4-metoxipiridina-3-carbonitril.

- 65 18. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene:

a) la Fórmula Ia:

5

10

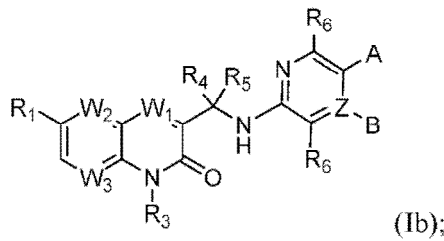


15

o
b) la fórmula Ib:

20

25

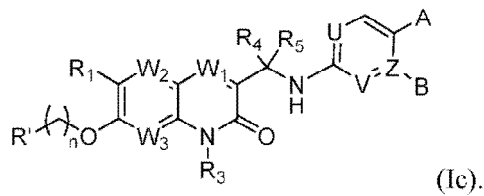


30

o
c) la Fórmula Ic:

35

40



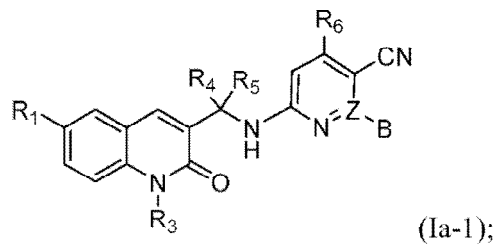
19. El compuesto de la reivindicación 18 que tiene;

45

a) La fórmula Ia-1:

50

55

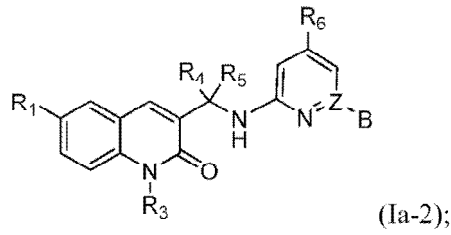


60

o
b) la fórmula Ia-2:

65

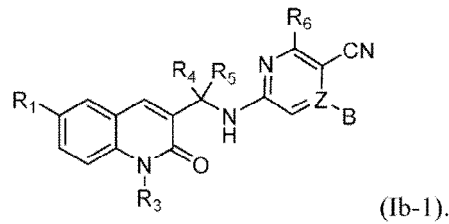
5



10

o
c) la fórmula Ib-1:

15



20

25 **20.** Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 **21.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 o una composición farmacéutica de la reivindicación 20 para uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con isocitrato deshidrogenasa mutante.

35 **22.** El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 21, en el que la enfermedad es glioma, glioblastoma multiforme (GBM), leucemia mieloide aguda (AML), condrosarcoma, colangiocarcinoma intrahepático (IHCC), síndrome mielodrolástico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD) o un tumor sólido; y/o en el que la administración se realiza por vía oral, parenteral, subcutánea, por inyección o por infusión.

40

45

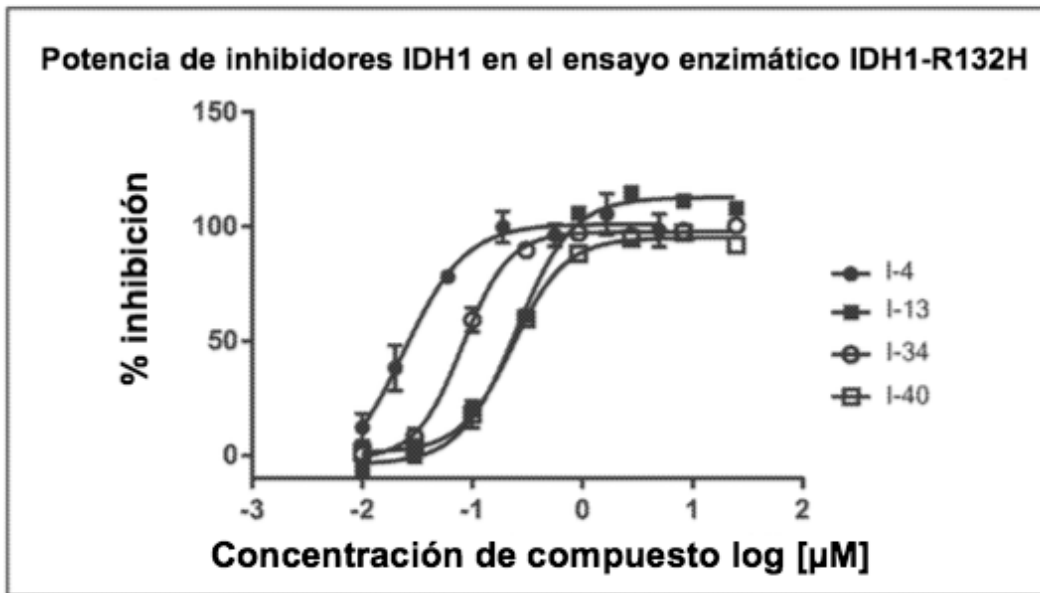
50

55

60

65

Fig. 1



Nº de compuesto	Cl ₅₀ (uM)
I-4	0,024
I-13	0,251
I-34	0,082
I-40	0,234