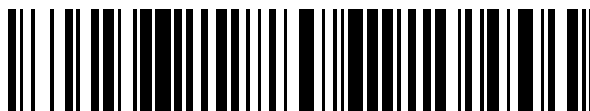


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 888**

51 Int. Cl.:

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/US2015/051046**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16044782**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2015 E 15771464 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 3194375**

54 Título: **Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas**

30 Prioridad:

19.09.2014 US 201462053006 P
04.03.2015 US 201562128089 P
18.08.2015 US 201562206631 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.04.2019

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 2 706 888 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

Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

- 5 **[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° 62/206.631, presentado el 18 de agosto de 2015.

Campo de la invención

- 10 **[0002]** La presente invención está dirigida a inhibidores de proteínas de isocitrato deshidrogenasa (*mt*-IDH) mutantes 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 para uso en métodos de tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con *mt*-IDH, y métodos de síntesis de estos compuestos.

Antecedentes de la invención

- 20 **[0003]** Isocitrato deshidrogenasas (IDH) 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 (citósólica) 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 (3), 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).

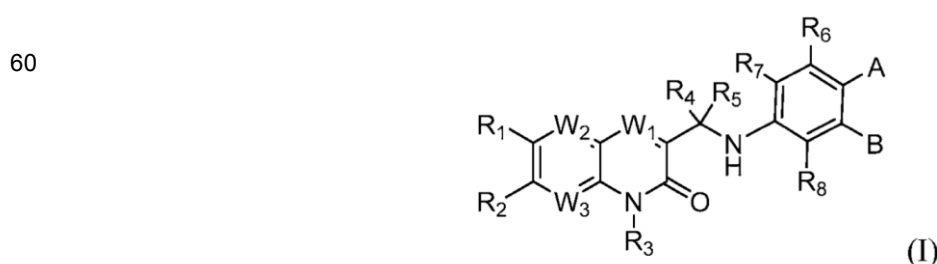
- 35 **[0004]** Se ha demostrado que las formas mutantes de IDH-1 e IDH-2 pierden actividad de tipo salvaje, y en cambio exhiben una actividad neomorfa (también conocida como actividad de ganancia de función), de reducir el alfa-cetoglutarato a 2-hidroxioglutarato (2-HG). (Ver PS Ward et al., Cancer 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 niveles altos de 2-HG bloquean el ADN dependiente de α -KG y las desmetilasas de histonas, y en última instancia, resultan en una desviación inadecuada de las células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con AML (Wang et al., Science 340, 622 (2013); Losman et al., Science 339, 1621 (2013)).

- 45 **[0005]** Además, se ha demostrado que los pacientes con enfermedad de Oiler y síndrome de Mafucci (dos trastornos raros que predisponen a tumores cartilaginosos) 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.

Sumario de la invención

- 55 **[0007]** Un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



5

10

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

15

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

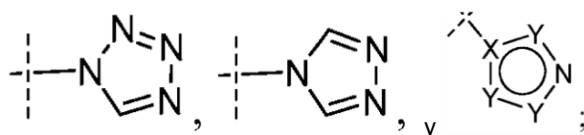
W_3 es independientemente CR_2 o N;

A se selecciona del grupo que consiste en H, D, halógeno, CN, -CHO, -COOH, -COOR₉,

-C(O)NH₂, -C(O)NHR₉, R₁₀S(O)₂-, -O(CH₂)_nC(O)R₁₀, -O(CH₂)_nC(O)NR₁₀R₉, R₁₀S(O)-, heteroaril, -S(O)Me, -S(O)₂Me,

20

25

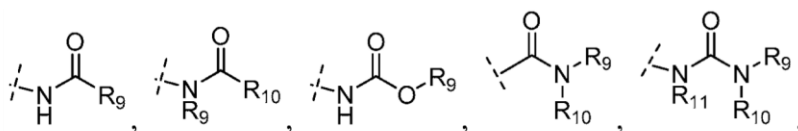


B se selecciona del grupo que consiste en:

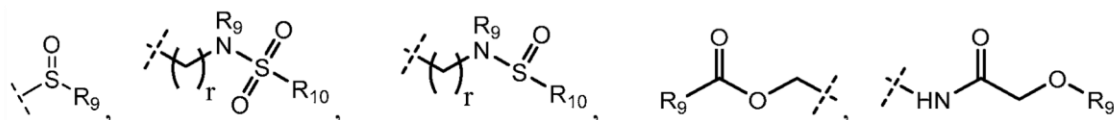
30

H, D, OH, NO₂, NH₂, -NR₁₁R₁₂, CN, -(CH₂)_nCN, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₃-C₈ cicloalquil, aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, heteroaril, -O(CH₂)_nR₁₀, -(CH₂)_nC(O)NHR₉, -C(O)NH₂, -SR₉, OR₉, -(CHR₁₀)_nS(O)R₉, -(CHR₁₀)_nS(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉R₁₀, -COOR₉,

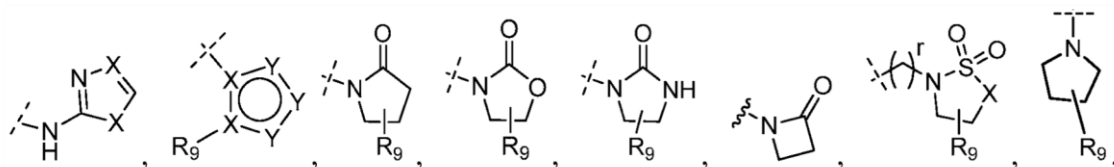
35



40

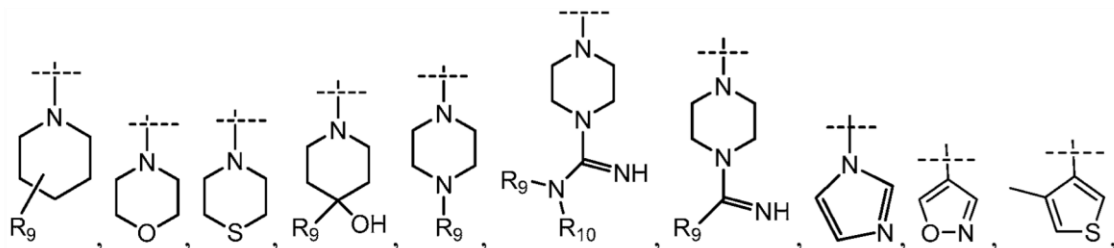


45



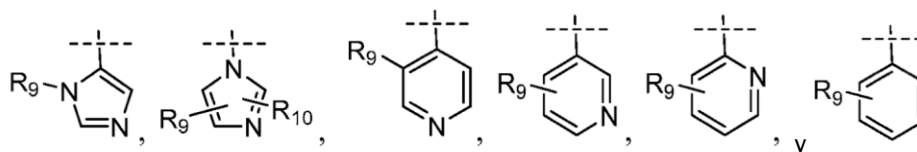
50

55



60

65



en donde X e Y son independientemente en cada aparición C, N, NR₁₀, 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 átomos S o O, y en donde S y O no son contiguos;

5

R₁ es independientemente H, OH, CN, halógeno, CHF₂, 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;

10

R₂ es independientemente H, OH, CN, halógeno, CF₃, CHF₂, bencil, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, NH₂, -O(CH₂)_nR₁₀, -O(CHR₉)_nR₁₀, -O(CH₂)_n-O-(CH₂)_mR₁₀, -O(CH₂)_nC(O)NHR₁₀, -O(CH₂)_nC(O)R₁₀, NHR₁₁, -N(Rn)(R₁₂), NHC(O)R₁₁, NHS(O)R₁₁, NHS(O)₂Rn, NHC(O)OR₁₁, NHC(O)NHR₁₁, -S(O)₂NHR₁₁, -NHC(O)N(R₁₂)₂, OCH₂R₁₁, CHR₉R₁₀, o OCHR₁₀R₁₁, en donde C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi o bencil 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;

15

20

R₃ es H, C₁-C₆ alquil, o -OH,

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

25

R₆, R₇ y R₈ son independientemente 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, heterociclilo de 3 a 8 miembros, aril, heteroaril, -(CHR₁₁)_nS(O)₂R₁₂, OR₁₁, -NR₁₁C(O)R₁₂, S(O)₂NR₁₁R₁₂, o -C(O)NR₁₁R₁₂;

30

R₉ y R₁₀ en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, -CH₂CN, halógeno, -NR₁₁R₁₂, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, CHF₂, CF₃, C₁-C₆ alquil, R₁₁S(O)₂, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, heterociclil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros, en donde cada C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, heterociclil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en OH, oxo, halógeno, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, NH₂, R₁₃S(O)₂, CN, C₃-C₈ cicloalquil de 3 a 8 miembros, heterociclil, aril, heteroaril y R₁₃S(O)₂;

35

R₁₁ y R₁₂ 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 R₁₁ y R₁₂ pueden formar un anillo heterociclilo o heteroaril de 3 a 8 miembros;

40

R₁₃ es independientemente H, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, cicloalquil C₃-C₈, heterociclil de 3 a 8 miembros, aril o heteroaril;

m es 0, 1 o 2;

45

n es 0, 1 o 2; y

r es 0, 1 o 2;

50 siempre que:

- (1) cuando R₁ es H, entonces A es CN o tetrazol;
- (2) cuando R₁ es H y A es tetrazol, entonces (i) R₂ no es hidrógeno, metil o etoxi, o (ii) R₂ es H y B y R₆ son H;
- (3) cuando R₁ es H y R₂ es metil, entonces ni B ni R₆ son metil
- (4) cuando R₁ es H y A es CN, entonces B o R₆ no es H;
- (5) cuando R₁ es C₁-C₆ alcoxi, entonces A es CN o imidazol;
- (6) cuando R₁ es C₁-C₆ alquil, entonces (i) A es CN, tetrazol o imidazol, o (ii) A es H y B es -S(O)₂NR₉ R₁₀
- (7) cuando R₁ es metil y A es tetrazol, entonces B y R₆ son H;
- (8) cuando R₁ es *terc*-butil, entonces A es CN; y
- (9) cuando R₂ es C₁-C₆ alquil, entonces A no es H, halógeno o bencilimidazol.

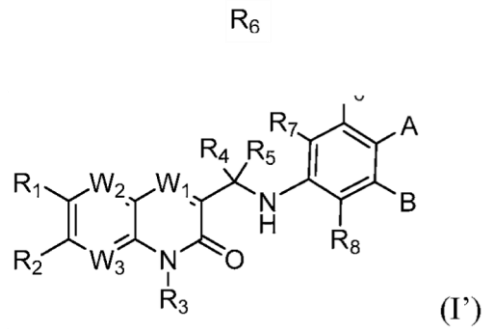
60

[0008] Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas de Fórmula (I')

5

10

15



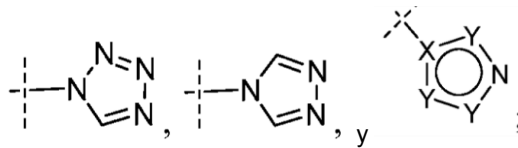
20 y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, hidratos, solvatos y tautómeros de los mismos, en donde:

cada W₁ y W₂ es independientemente CH, CF o N;

W₃ es independientemente CR₂ o N;

25 A se selecciona del grupo que consiste en H, D, halógeno, CN, -CHO, -COOH, -COOR₉,
-C(O)NH₂, -C(O)NHR₉, R₁₀S(O)₂-, -O(CH₂)_nC(O)R₁₀, -O(CH₂)_nC(O)NR₁₀R₉, R₁₀S(O)-, heteroaril, -S(O)Me, -
S(O)₂Me,

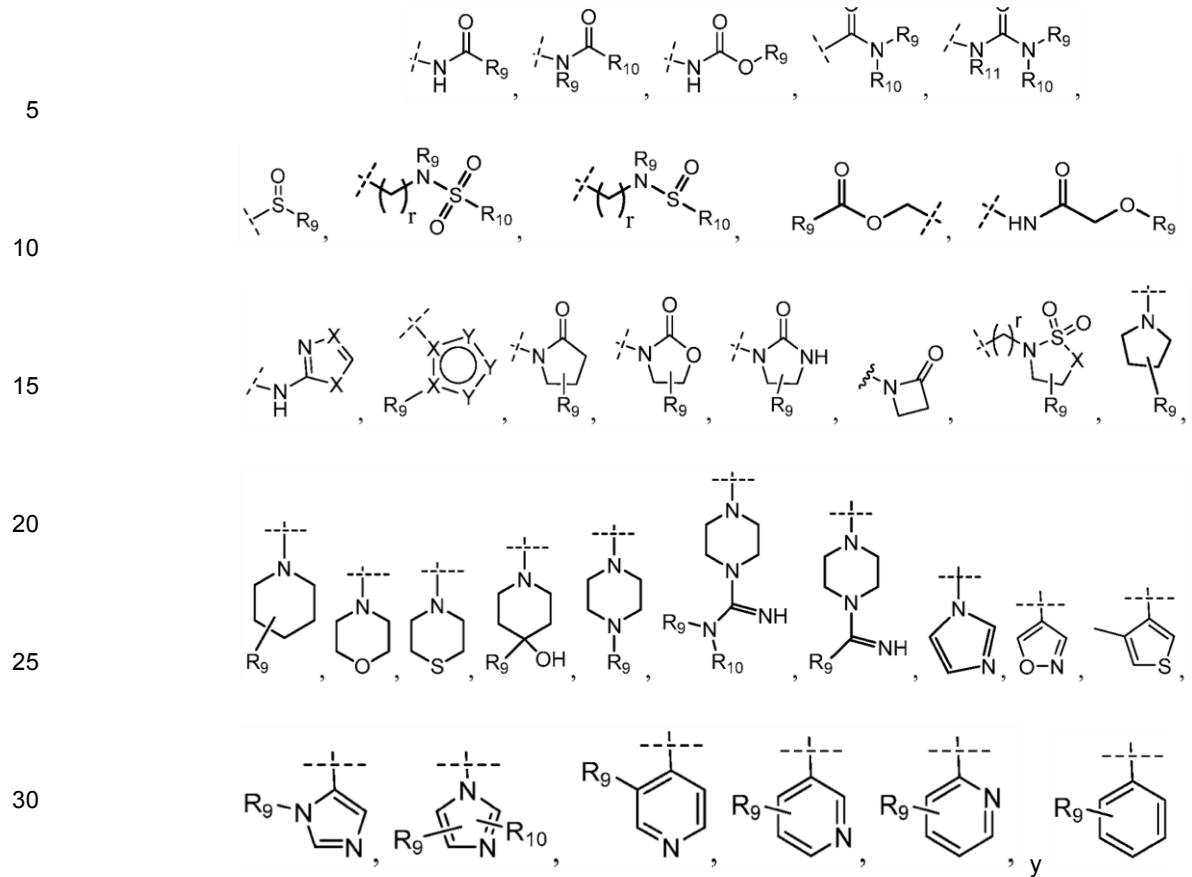
30



35

B se selecciona del grupo que consiste en:

H, D, OH, NO₂, NH₂, -NR₁₁R₁₂, CN, -(CH₂)_nCN, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₃-C₈ cicloalquil, aril, C₁-C₆
alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, heteroaril, -O(CH₂)_nR₁₀, -(CH₂)_nC(O)NHR₉, -C(O)NH₂, -SR₉, OR₉, -(CHR₁₀)_nS(O)R₉, -
(CHR₁₀)_nS(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉R₁₀, -COOR₉,



35 en donde X e Y son independientemente en cada aparición C, N, NR₁₀, 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 átomo S o O, y en donde S y O no son contiguos;

40 R₁ es independientemente H, OH, CN, halógeno, CHF₂, 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;

45 R₂ es independientemente H, OH, CN, halógeno, CF₃, CHF₂, bencil, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, NH₂, -O(CH₂)_nR₁₀, -O(CHR₉)_nR₁₀, -O(CH₂)_n-O-(CH₂)_mR₁₀, -O(CH₂)_nC(O)NHR₁₀, -O(CH₂)_nC(O)R₁₀, NHR₁₁, -N(R₁₁)(R₁₂), -NHC(O)R₁₁, -NHS(O)R₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, -NHC(O)OR₁₁, -NHC(O)NHR₁₁, -S(O)₂NHR₁₁, -NHC(O)N(R₁₂)R₁₁, OCH₂R₁₁, CHR₉R₁₀, o OCHR₁₀R₁₁, donde C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi o bencil 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;

R₃ es H, C₁-C₆ alquil, o -OH,

55 R₄ y R₅ son independientemente H, halógeno, CH₂OH, C₁-C₃ alquil, o C₁-C₃ alquil sustituido con halógeno, o R₄ y R₅ cuando se combinan pueden formar un cicloalquil C₃-C₆ o C₃-C₅ heterociclilo;

60 R₆, R₇ y R₈ son independientemente 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, heterociclilo de 3 a 8 miembros, aril, heteroaril, -(CHR₁₁)_nS(O)₂R₁₂, OR₁₁, -NR₁₁C(O)R₁₂, S(O)₂NR₁₁R₁₂, o -C(O)NR₁₁R₁₂;

65 R₉ y R₁₀ en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, -CH₂CN, halógeno, -NR₁₁R₁₂, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ alquil, R₁₁S(O)₂-, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, heterociclil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros, en donde cada C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈

cicloalquilalquil, heterociclil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en OH, oxo, halógeno, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, NH₂, R₁₃S(O)₂-, CN, C₃-C₈ cicloalquil, heterociclilo de 3 a 8 miembros, aril, heteroaril y R₁₃S(O)₂-;

5 R₁₁ y R₁₂ 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 R₁₁ y R₁₂ pueden formar un anillo heterociclilo o heteroaril de 3 a 8 miembros;

10 R₁₃ es independientemente H, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, heterociclil, aril o heteroaril de 3 a 8 miembros;

m es 0, 1 o 2;

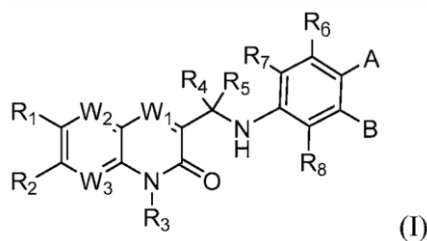
n es 0, 1 o 2; y

15

r es 0, 1 o 2.

20 **[0009]** Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas de la Fórmula I:

20



25

30

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

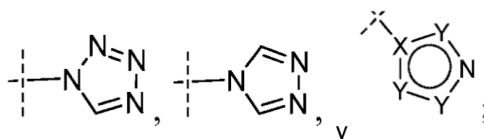
cada W₁ y W₂ es independientemente CH, CF o N;

W₃ es independientemente CR₂ o N;

35

A se selecciona del grupo que consiste en H, D, halógeno, CN, -CHO, -COOH, -COOR₉, -C(O)NH₂, -C(O)NHR₉, R₁₀S(O)₂-, -O(CH₂)_nC(O)R₁₀, -O(CH₂)_nC(O)NR₁₀R₉, R₁₀S(O)-, heteroaril, -S(O)Me, -S(O)₂Me,

40



45

B se selecciona del grupo que consiste en:

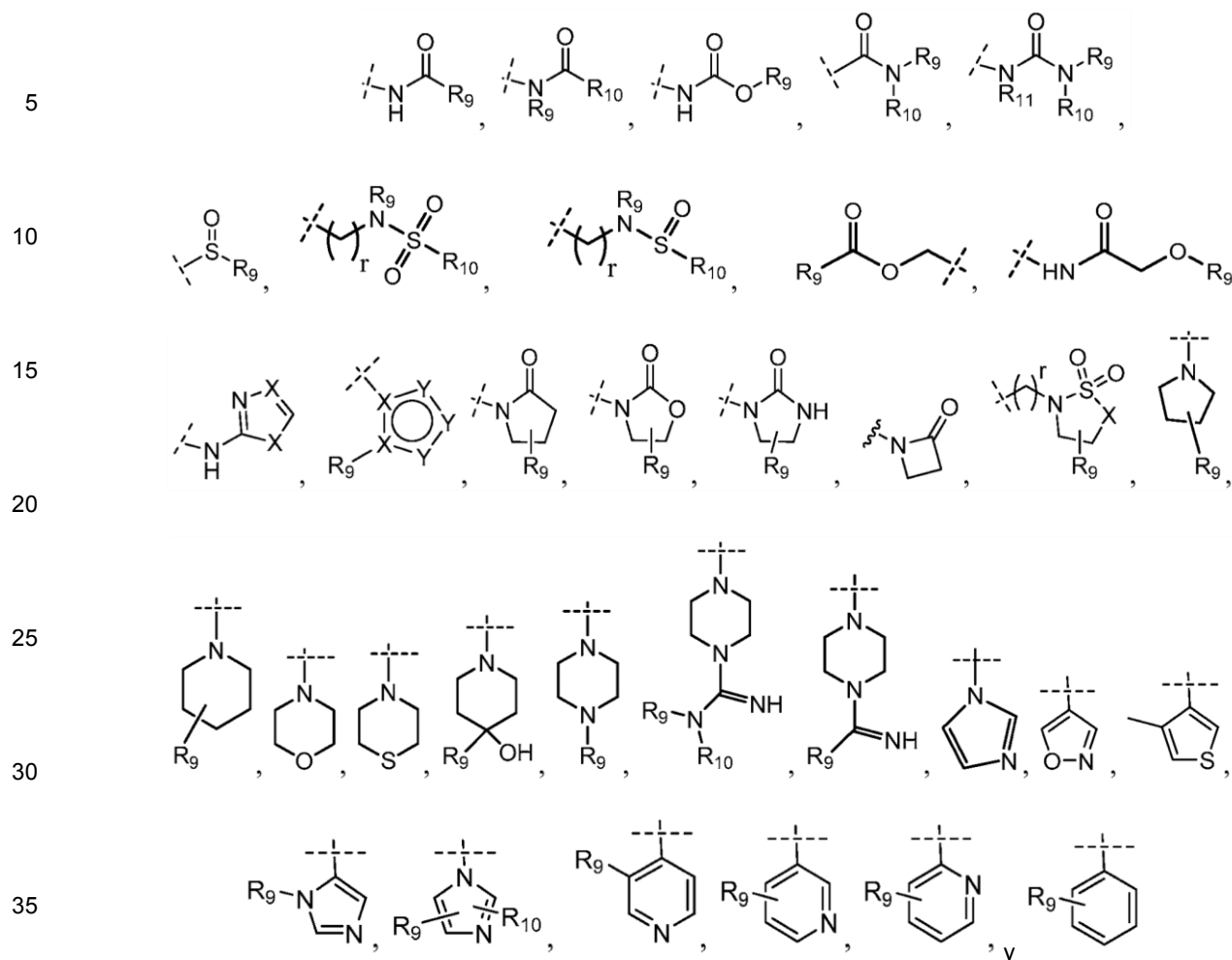
50

H, D, OH, NO₂, NH₂, -NR₁₁R₁₂, CN, -(CH₂)_nCN, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₃-C₈ cicloalquil, aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, heteroaril, -O(CH₂)_nR₁₀, -(CH₂)_nC(O)NHR₉, -C(O)NH₂, -SR₉, OR₉, -(CHR₁₀)_nS(O)R₉, -(CHR₁₀)_nS(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉R₁₀, -COOR₉,

55

60

65



40 en donde X e Y son independientemente en cada aparición C, N, NR₁₀, 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 átomo S o O, y en donde S y O no son contiguos;

45 R₁ es independientemente H, OH, CN, halógeno, CHF₂, 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;

50 R₂ es independientemente H, OH, CN, halógeno, CF₃, CHF₂, bencil, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, NH₂, -O(CH₂)_nR₁₀, -O(CHR₉)_nR₁₀, -O(CH₂)_n-O-(CH₂)_mR₁₀, -O(CH₂)_nC(O)NHR₁₀, -O(CH₂)_nC(O)R₁₀, NHR₁₁, -N(R_n)(R₁₂), NHC(O)R₁₁, NHS(O)R₁₁, NHS(O)₂R₁₁, NHC(O)OR₁₁, NHC(O)NHR₁₁, -S(O)₂NHR₁₁, NHC(O)N(R₁₂)R₁₁, OCH₂R₁₁, CHR₉R₁₀ o OCHR₁₀R₁₁, en donde C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, o bencil 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;

55 R₃ es H, C₁-C₆ alquil, o -OH,

60 R₄ y R₅ son independientemente H, 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;

65 R₆, R₇ y R₈ son independientemente 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, heterociclilo de 3 a 8 miembros, aril, heteroaril, -(CHR₁₁)_nS(O)₂R₁₂, OR₁₁, -NR₁₁C(O)R₁₂, S(O)₂NR₁₁R₁₂, o -C(O)NR₁₁R₁₂;

R_9 y R_{10} en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, $-\text{CH}_2\text{CN}$, halógeno, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, CHCF_2 , CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{R}_{11}\text{S}(\text{O})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilalquil, heterocicliil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros, en donde cada $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilalquil, heterocicliil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre los grupo que consiste en OH, oxo, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, NH_2 , $\text{R}_{13}\text{S}(\text{O})_2$, CN, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, heterocicliilo de 3 a 8 miembros, aril, heteroaril y $\text{R}_{13}\text{S}(\text{O})_2$;

R_{11} y R_{12} son independientemente H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, heterocicliil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros; o cuando se combinan R_{11} y R_{12} pueden formar un anillo heterocicliilo o heteroaril de 3 a 8 miembros;

R_{13} es independientemente H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, heterocicliil, aril o heteroaril de 3 a 8 miembros;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2; y

r es 0, 1 o 2;

siempre que:

(1) cuando R_1 es H, entonces A es CN o tetrazol;

(2) cuando R_1 es H y A es tetrazol, entonces (i) R_2 no es hidrógeno, metil o etoxi, o (ii) R_2 es H y B y R_6 son H;

(3) cuando R_1 es H y R_2 es metil, entonces ni B ni R_6 son metil

(4) cuando R_1 es H y A es CN, entonces B o R_6 no es H;

(5) cuando R_1 es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, entonces A es CN o imidazol;

(6) cuando R_1 es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, entonces (i) A es CN, tetrazol o imidazol, o (ii) A es H y B es $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_6\text{R}_{10}$;

(7) cuando R_1 es metil y A es tetrazol, entonces B y R_6 son H;

(8) cuando R_1 es *tert*-butil, entonces A es CN; y

(9) cuando R_2 es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, entonces A no es H, halógeno o bencimidazol.

[0010] Se describe 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 un compuesto de Fórmula I o una composición de Fórmula I'.

[0011] Otro aspecto de la invención está dirigido al compuesto de Fórmula I o composición de Fórmula I' para 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 o la composición de Fórmula I'.

[0012] Otro aspecto de la invención se refiere al compuesto de Fórmula I o composición de Fórmula I' para uso en un método para reducir 2-hidroxiglutarato, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I o Composición de Fórmula I'.

[0013] Otro aspecto de la invención está dirigido a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o I' y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o tensioactivo.

[0014] La presente invención proporciona además el compuesto de Fórmula I o la composición de Fórmula I' para uso en métodos de tratamiento de enfermedades proliferativas celulares y cánceres que incluyen, sin limitación, glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores neuroectodérmicos primordiales supratentoriales, leucemia mieloide aguda (AML), cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de colon, condrosarcoma, colangiocarcinoma, linfoma periférico de células T, melanoma, colangiocarcinoma intrahéptico (IHCC), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD) y otros tumores sólidos.

[0015] 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.

[0016] La presente invención proporciona además el desarrollo de inhibidores de IDH potentes, oralmente activos y selectivos como agentes terapéuticos para diversas enfermedades o trastornos que incluyen 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.

Breve descripción de los dibujos de la invención.

[0017]

La Fig. 1 ilustra la estructura del compuesto **I-58**.

5 La Fig. 2 ilustra un gráfico que muestra la competencia de α -KG para el compuesto representativo **I-58** en concentraciones variables de α -KG.

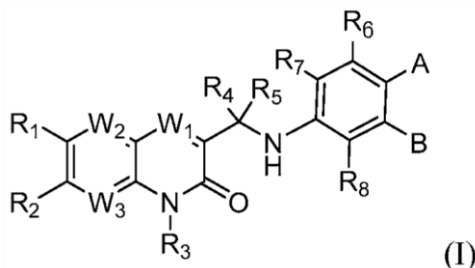
La Fig. 3 ilustra una gráfica que muestra la competencia de NADPH para el compuesto representativo **I-58** a concentraciones variables de NADPH.

10 Descripción detallada de la invención

[0018] Las mutaciones IDH1 o IDH2 son un objetivo validado genéticamente en muchos cánceres de identificación 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) (documento WO 2013/102431 a Cianchetta et al.). 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 R(-)-2-hidroxiglutarato (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, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad). La presente invención proporciona inhibidores de *mt*-IDH y medidas profilácticas para reducir la formación y progresión de 2HG en las células.

[0019] En un primer aspecto de la invención, se describen los compuestos de Fórmula I:

25



35

y sus sales, enantiómeros, hidratos, solvatos y tautómeros farmacéuticamente aceptables, en los que A, B, W_1 , W_2 , W_3 y R_1 - R_8 se describen como anteriormente.

40 [0020] 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.

45

Definiciones

50

[0021] 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.

55 [0022] El término "y/o" se usa en esta descripción para significar "y" u "o" a menos que se indique lo contrario.

[0023] Se entiende que el término "opcionalmente sustituido" significa que un resto químico dado (por ejemplo, un grupo alquil) puede (pero no se requiere que) unirse 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, -OC₁-C₆ alqueniil, -CO₁-C₆ alquiniil, C₁-C₆ alqueniil, C₁-C₆ alquiniil, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆

65

alquil, $-C(O)C_1-C_6$ alquil, $-OC(O)OC_1-C_6$ alquil, NH_2 , $NH(C_1-C_6$ alquil), $N(C_1-C_6$ alquil) $_2$, $-NHC(O)C_1-C_6$ alquil, $-C(O)NHC_1-C_6$ alquil, $-S(O)_2-C_1-C_6$ alquil, $-S(O)NHC_1-C_6$ alquil, y $S(O)N(C_1-C_6$ alquil) $_2$

5 **[0024]** A menos que se defina específicamente de otro modo, el término "aril" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos cíclicos que tienen de 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
10 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, $-O-C_1-C_6$ alquil, C_1-C_6 alquil, $-OC_1-C_6$ alqueniil, $-OC_1-C_6$ alquiniil, $-C_1-C_6$ alquilenil, $-C_1-C_6$ alquiniil, -OH, $-OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)C_1-C_6$ alquil, $-C(O)C_1-C_6$ alquil, $-OC(O)OC_1-C_6$ alquil, NH_2 , $NH(C_1-C_6$ alquil), $N(C_1-C_6$ alquil) $_2$, $-S(O)_2-C_1-C_6$ alquil, $-S(O)NHC_1-C_6$ alquil, y $S(O)N(C_1-C_6$ 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,
15 tetrahidronaftalenil y tetrahidrobenzoantenulenil.

[0025] A menos que se defina específicamente, 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 del anillo restantes C. Heteroaril como se define aquí también
20 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, cromanil, tiocromanil, tetrahidroquinolinil, dihidrobenzotiazina y dihidrobenzoxanil.
25

[0026] Halógeno o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.
30

[0027] Alquil se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo C_1-C_6 alquil incluye, pero no se limita a, metil, etil, propil, butil, pentil, hexil, isopropil, isobutil, sec-butil, *tert*-butil, isopentil, neopentilo e isohexilo.

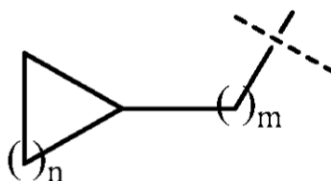
[0028] "Alcoxi" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono que contiene una "O" terminal en la cadena. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, *t*-butoxi o pentoxi.
35

[0029] "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.
40

[0030] "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.
45

[0031] "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, o norborenil, biciclo
50 [2,2,2]octanil, o biciclo [2,2,2]octenil.

[0032] "Cicloalquilalquil" significa anillos de carbono saturados monocíclicos que contienen 3 - 18 átomos de carbono sustituidos además con grupos C_1-C_6 alquil. En general, los grupos cicloalquilalquil descritos en este documento muestran la siguiente fórmula
55

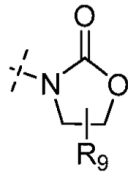


65 donde m es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de 1 a 16.

- 5 **[0033]** Anillos monocíclicos "heterocíclico" 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 heterocíclico incluyen, pero no se limitan a, oxetanol, azetidinil, tetrahidrofuránil, pirrolidinil, oxazolinil, oxazolidinil, tiazolinil, tiazolidinil, piranil, tiopiranil, tetrahidropiranil, dioxalinil, piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiomorfolinil S-óxido, tiomorfolinil S-dióxido, piperazinil, azepinil, oxepinil, diazepinil, tropanil, y homotropánil. De acuerdo con la presente invención, heterocíclico 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.
- 10 **[0034]** 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.
- 15 **[0035]** 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 diastereoisómeros individuales.
- 20 **[0036]** 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, amonato (4,4-diaminostilbeno-2,2-disulfonato), benzenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estoilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreto, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio 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-toluensulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietiodido y sales de valerato.
- 25 **[0037]** 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.
- 30 **[0038]** Una "cantidad eficaz" cuando se usa en relación con un compuesto es una cantidad eficaz para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto como se describe en el presente documento.
- 35 **[0039]** 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, disolvente 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.
- 40 **[0040]** 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.
- 45 **[0041]** 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.
- 50 **[0042]** El término "administrar", "administrado" o "administración" 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 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.
- 55 **[0043]** 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.
- 60 **[0044]** 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.
- 65 **[0045]** En otra realización de la invención, A es CN y B es metil.

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

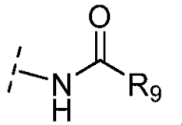
5



10

En esta realización, A también puede ser H o F. En esta realización, R₉ también puede ser metil, etil o ciclopropilo.
 [0047] En otra realización de los compuestos de Fórmula I, B es

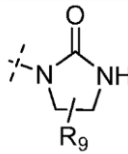
15



20

En esta realización, A también puede ser H o F. En esta realización, R₉ también puede ser metil, etil o ciclopropilo.
 [0048] En otra realización de los compuestos de Fórmula I, B es

25

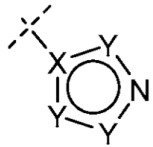


30

En esta realización, A también puede ser H o F. En esta realización, R₉ también puede ser metil, etil, ciclopropilo o NR₁₁R₁₂.

[0049] En otra realización de la invención, A puede ser

35



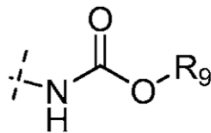
40

En esta realización, B también puede ser H, C₁-C₆ alcoxi o C₁-C₆ alquil.

45

[0050] Otra realización más de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en la que B es

50

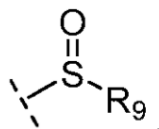


55

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

[0051] En otra realización de los compuestos de Fórmula I, B es

60

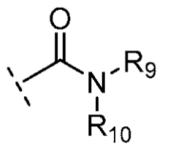


65

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

[0052] En otra realización de la invención, B es

5



10

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

15 [0053] Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en la que R₄ y R₅ son H.

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

20

[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.

25 [0058] En otra realización, R₄ y R₅ pueden combinarse para formar un C₃-C₅ cicloalquil.

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

30

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

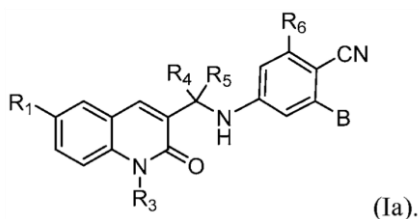
[0061] En una realización, W₁ o W₃ es CH, N.

[0062] En una realización, W₃ es CR₂.

35 [0063] En otra realización de la invención, R₁ puede ser halógeno. En otra realización, R₁ es cloro.

[0064] En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula Ia:

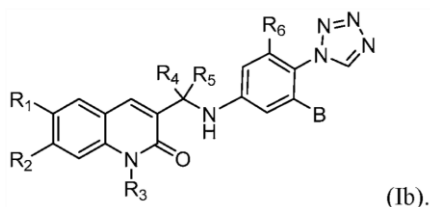
40



45

50 [0065] En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula Ib:

50



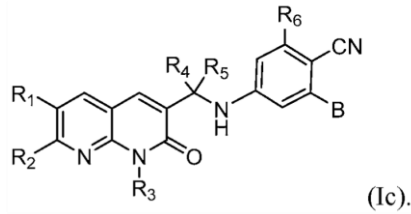
55

60

[0066] En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula Ic:

65

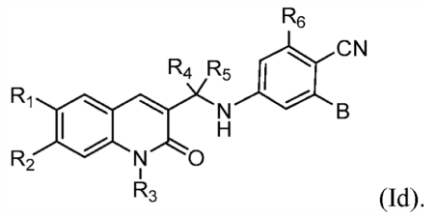
5



10

[0067] En una realización, los compuestos de la invención tienen el Id. De fórmula:

15

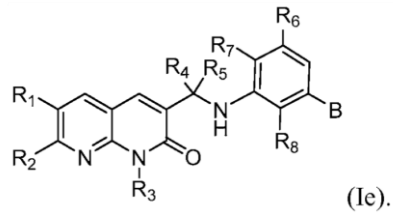


20

25

[0068] En una realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula Ie:

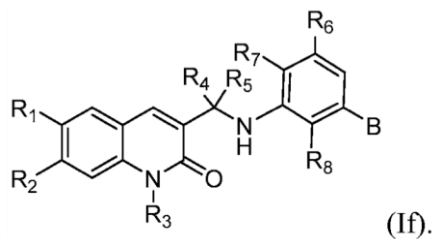
30



35

[0069] En una realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula Si:

40



45

50

[0070] En una realización de la invención, R₂ puede ser H, halógeno o C₁-C₆ alcoxi. En otra realización, R₂ puede también puede ser C₁-C₆ alcoxi sustituido con heteroaril o heterociclilo de 3 a 8 miembros.

55

[0071] En otra realización, los compuestos ilustrativos de Fórmula I son:

4-{
[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-2-metoxibenzonitril;

60

4-{
[(1R)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-2-metoxibenzonitril;

65

4-{
[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-3-metanosulfonilbenzonitril;

4-{

ES 2 706 888 T3

- [1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 5 4-({1-
[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil}amino)-2-metoxibenzonitril;
- 6-cloro-3-
[(1S)-1-
[(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 10 4-
[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 4-
15 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-idroxi-benzonitril;
- 4-
[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2,6-dimetoxibenzonitril;
- 20 4-
[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-(trifluorometoxi)benzonitril;
- 4-
[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-(2-idroxi-etoxi)benzonitril;
- 25 6-cloro-3-({
[4-(1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil]amino}metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 4-
30 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-etoxibenzonitril;
- 2-(5-
[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino)-2-cianofenoksi)acetamida;
- 6-cloro-3-
35 [(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)amino]metil}-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-({
[3-metoksi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 40 4-
[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-3-metoxibenzonitril;
- 4-
45 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitril;
- 4-
[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metilbenzonitril;
- 50 4-
[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino} 6benzonitril;
- 4-
[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-fluorobenzonitril;
- 55 6-cloro-3-({
[4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-3-({
60 [4-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 2-
[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino} benzamida;
- 6-cloro-3-
65 [(4-fluoro-3-metoxifenil)amino]metil}-1,2-dihidroquinolin-2-ona;

ES 2 706 888 T3

- 4-
[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-N-metilbenzamida;
- 5 2-(4-
[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}fenoksi)acetamida;
- 6-cloro-3-
[(4-cloro-3-metoxifenil)amino]metil}-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 10 2-(3-
[(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}fenil)acetonitril;
- 6-cloro-3-
[(2-fluorofenil)amino]metil}-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 15 3-
[3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil)-6-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 20 2-metoxi-4-
[(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}benzonitril;
- 3-
[3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 25 3-
[4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 2-metoxi-4-
[(6-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}benzonitril;
- 30 4-
[(6,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 3-
[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino}metil)-6-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 35 6,7-dimetil-3-
[4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 40 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-3-
[(6,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino} benceno-1-sulfonamida;
- 3-
[3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil)-6,7-dimetil-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 45 2-metoxi-4-
[(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}benzonitril;
- 3-
[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}metil)-6-metoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 50 4-
[(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 55 2-metoxi-4-
[(7-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}benzonitril;
- 3-
[3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil)-7-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 60 4-
[(6-bromo-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 4-
[(6-*terc*-butil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 65

- 2-metoxi-4-{{
[2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil}amino}benzonitril;
- 5 4-{{
[(6-fluoro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 4-{{
[(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 10 4-{{
[(6-yodo-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 4-{{
[(6-etoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 15 4-{{
[(7-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 4-{{
[(7-idroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 20 2-metoxi-4-{{
[(7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}benzonitril;
- 25 4-{{
[(6-cloro-7-idroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 4-{{
[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil}amino)-2-metoxibenzonitril;
- 30 4-{{
[(6-cloro-7-{{
[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 35 4-{{
[(6-cloro-7-
[2-idroxi-3-(morfolin-4-il) propoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril;
- 40 4-{{
[(6-cloro-7-
[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril;
- 4-{{
[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil}amino)-2-metoxibenzonitril;
- 45 4-{{
[6-cloro-7-(oxan-4-ilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino)-2-metoxibenzonitril;
- 4-{{
[(6-cloro-7-
[2-(dimetilamino)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril;
- 50 4-{{
[(6-cloro-7-
[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril;
- 4-{{
[6-cloro-2-oxo-7-(oxolan-3-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino)-2-metoxibenzonitril;
- 60 4-{{
[(6-cloro-7-
[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril;
- 2-{{
[(6-cloro-3-{{
[(4-ciano-3-metoxifenil)amino]metil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi]-N,N-dimetilacetamina;
- 65

ES 2 706 888 T3

- 2-
5 [(6-cloro-3-{
[(4-ciano-3-metoxifenil)amino]metil}-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi] acetamida;
- 4-
10 [({6-cloro-7-
[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril
- 4-
15 [({6-cloro-7-
[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxi-benzonitril;
- 4-({
20 [7-(bencilxi)-6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil}amino)-2-metoxibenzonitril;
- 4-
25 [({6-cloro-7-
[(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 4-
30 [({6-cloro-7-
[(2-metilpiridin-4-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 4-({
35 [6-ch loro-2-oxo-7-(piridin-4-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil}amino)-2-metoxibenzonitril;
- 4-
40 [({6-cloro-7-
[(1,1-dioxo-1λ6-tian-4-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 4-({
45 [6-cloro-2-oxo-7-(pirazin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil}amino)-2-metoxibenzonitril;
- 4-
50 [({6-cloro-7-
[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 4-
40 [({6-cloro-7-
[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 5-
45 [(6-cloro-3-{
[(4-ciano-3-metoxifenil)amino]metil}-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida;
- 4-
50 [({6-cloro-2-oxo-7-
[2-(piridin-2-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 4-
55 [({6-cloro-2-oxo-7-
[2-(piridin-4-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 4-
60 [({6-cloro-7-
[3-(dimetilamino) propoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 4-
60 [({6-cloro-2-oxo-7-
[3-(pirrolidin-1-il) propoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 4-
65 [({6-cloro-2-oxo-7-
[3-(piperidin-1-il) propoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;

- 4-
 [{{6-cloro-2-oxo-7-
 [2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 5 4-
 [{{6-cloro-2-oxo-7-
 [2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 10 4-
 [{{6-cloro-2-oxo-7-
 [2-(piperidin-1-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 15 4-
 [{{6-cloro-7-
 [2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 20 4-
 [{{6-cloro-7-
 [2-(1*H*-imidazol-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 25 4-
 [{{6-cloro-7-
 [2-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxi-benzonitril;
- 30 4-
 [{{6-cloro-7-
 [2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxi-benzonitril;
- 35 4-{{
 [6-cloro-7-(2-etoxietoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil}amino)-2-metoxibenzonitril;
- 40 4-{{
 [6-cloro-8-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil}amino)-2-metoxibenzonitril;
- 45 4-{{
 [6-cloro-8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil}amino)-2-metoxibenzonitril;
- 50 4-{{
 [6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil}amino)-2-metoxibenzonitril;
- 55 4-{{
 [6-cloro-2-oxo-8-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil}amino)-2-metoxibenzonitril;
- 4-
 [{{6-cloro-8-
 [2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
- 4-
 [{{6-cloro-2-oxo-8-
 [2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril; y
- 2-metoxi-4-{{
 [(2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)metil]amino}benzonitril.

60 **[0072]** En otra realización, los compuestos ilustrativos de Fórmula I incluyen:

- 4-{{
 [(1*S*)-1-{{6-cloro-2-oxo-7-
 [piridin-2-il]metoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 65 4-{{

- 5 [(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-2-metoxibenzonitril;
4-{
[(1S)-1-
[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 10 4-{
[(1S)-1-
[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-2-metoxibenzonitril;
4-{
[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 15 4-{
[(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-2-metoxibenzonitril;
4-{
[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}-2-metoxibenzonitril;
- 20 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 25 4-{
[(1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino}-2-metoxibenzonitril;
N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)carbamato de metil
- 30 3-{
[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}benzamida;
- 35 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
- 40 N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)acetamida;
- 45 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 50 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 55 3-
[(1S)-1-{
[3-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 60 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 65 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(3-metilpiridin-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
- N-(3-{
[(1S)-1-{6-cloro-2-oxo-7-
[piridin-2-il]metoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino}fenil)carbamato de metil;

- 3-
 [(1S)-1-{6-cloro-2-oxo-7-
 [(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino}benzamida;
- 5 6-cloro-3-
 [(1S)-1-
 [2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-7-
 [(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 10 6-cloro-3-
 [(1S)-1-
 [3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-7-
 [(piridina)-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 15 N-(3-
 [(1S)-1-{6-cloro-2-oxo-7-
 [(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino}fenil)acetamida;
- 20 6-cloro-3-
 [(1S)-1-
 [3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-7-
 [(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 25 6-cloro-3-
 [(1S)-1-
 [3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]amino}etil]-7-
 [(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 30 6-cloro-3-
 [(1S)-1-
 [3-(4-metiltiofen-3-il)fenil]amino}etil]-7-
 [(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 35 3-
 [(1S)-1-
 [3-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-6-cloro-7-
 [(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 40 6-cloro-3-
 [(1S)-1-
 [3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-7-
 [(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 45 6-cloro-3-
 [(1S)-1-
 [3-(3-metilpiridin-4-il)fenil]amino}etil]-7-
 [(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 50 N-(3-
 [(1S)-1-{6-cloro-2-oxo-7-
 [(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino}fenil)-N-(2-metil-propil)metanosulfonamida;
- 55 4-
 [(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-2-metilbenzonitril;
- N-(3-
 [(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)carbamato de metil;
- 60 3-
 [(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}benzamida;
- 65 6-cloro-3-
 [(1S)-1-
 [2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-7-metoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-7-metoxi-3-

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

- 5 [(1S)-1-
[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}fenil}carbamato de metil;
3-{
[(1S)-1-
[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}benzamida;
- 10 6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-
[(1S)-1-{
[2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-quinolin-2-ona;
- 15 6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-
[(1S)-1-{
[3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-quinolin-2-ona;
- 20 N-(3-{
[(1S)-1-
[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}fenil)acetamida;
- 25 6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-
[(1S)-1-{
[3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 30 N-(3-{
[(1S)-1-
[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}fenil)-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
- 35 6-cloro-7-fluoro-3-
[(1S)-1-{
[3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 40 N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)carbamato de metil;
- 45 3-{
[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}benzamida;
- 50 6-cloro-7-fluoro-3-
[(1S)-1-{
[2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 55 6-cloro-7-fluoro-3-
[(1S)-1-{
[3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 60 N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)acetamida;
- 65 6-cloro-7-fluoro-3-
[(1S)-1-{
[3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 60 6-cloro-7-fluoro-3-
[(1S)-1-{
[3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 65 6-cloro-7-fluoro-3-
[(1S)-1-{
[3-(4-metiltiofen-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 3-
[(1S)-1-{
[3-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-6-cloro-7-fluoro-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 65 6-cloro-7-fluoro-3-
[(1S)-1-{

ES 2 706 888 T3

- [3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 5 6-cloro-7-fluoro-3-
[(1S)-1-{
[3-(3-metilpiridin-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 10 N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)-N-(2-metilpropilo)metanosulfonamida;
- N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)carbamato de metil;
- 15 3-{
[(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}benzamida;
- 20 6-cloro-8-fluoro-3-
[(1S)-1-{
[2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-8-fluoro-3-
[(1S)-1-{
[3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 25 N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)acetamida;
- 30 6-cloro-8-fluoro-3-
[(1S)-1-{
[3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 6-cloro-8-fluoro-3-
[(1S)-1-{
[3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 35 6-cloro-8-fluoro-3-
[(1S)-1-{
[3-(4-metiltiofen-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 40 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[6-metoxi-5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 45 N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}fenil)carbamato de metil;
- 3-{
[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}benzamida;
- 50 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 55 N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}fenil)acetamida;
- 60 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 65 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;

- 5 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(4-metiltiofen-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 3-
[(1S)-1-{
[3-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-6-cloro-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 10 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 15 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(3-metilpiridin-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
- 20 N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}fenil)-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
- 25 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[6-metoxi-5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- 30 N-(3-{
[(1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino}fenil)carbamato de metil;
- 35 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
- 40 N-(3-{
[(1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino}fenil)acetamida;
- 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona; y
- 45 6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona.

50 **[0073]** En otra realización de la invención, los compuestos de Fórmula I son enantiómeros. En algunas realizaciones, los compuestos son (S)-enantiómero. En otras realizaciones, los compuestos también pueden ser (R)-enantiómero. En otras realizaciones más, los compuestos de Fórmula I pueden ser enantiómeros (+) o (-).

55 **[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 significan, cada una de dos o más formas del mismo elemento (por ejemplo, H y D; ¹²C y ¹³C) que contienen números iguales de protones pero diferentes números de neutrones en sus núcleos, y por lo tanto difieren en la masa atómica relativa.

60 **[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

65 **[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.

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

[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 actividad neomórfica 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.

[0079] Otro aspecto de la invención se refiere al compuesto de Fórmula I para uso en un método para reducir el 2-hidroxiglutarato. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de las composiciones o compuestos de Fórmula I.

[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.

[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.

[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.

[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 utilizan formas bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica.

[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, 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 polietilén glicol; 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 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, transcutoil, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que mejora la absorción del compuesto tal como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400, PEG200.

[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 como la albúmina, partículas de quilomicrones o proteínas séricas para solubilizar los compuestos descritos.

[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.

[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. N° 5.262,564.

[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, polihidroxiethylspanamidafenol 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, polioctoésteres, poliacetales, polihidropiranos, 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 poliacrilato.

[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.

[0091] 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.

[0092] Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con los 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.

[0093] 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.

[0094] 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.

Método de síntesis de los compuestos.

[0095] 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.

[0096] 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).

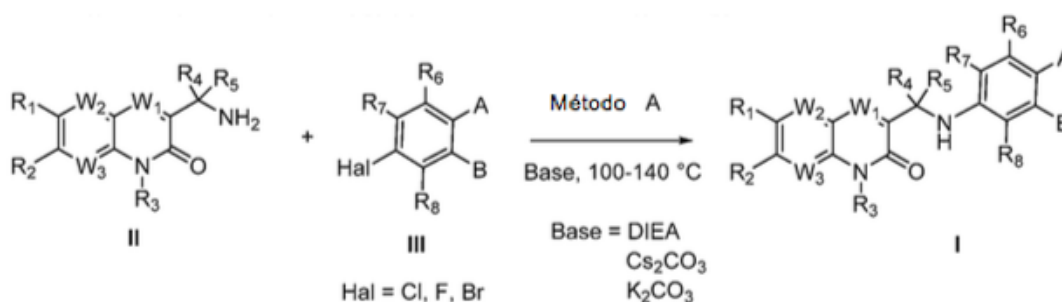
[0097] Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de fórmula (I). En consecuencia, la presente invención incluye ambos estereoisómeros posibles (a menos que se especifique en la síntesis) e incluye no solo compuestos racémicos sino también los enantiómeros y/o diastereómeros individuales. 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).

[0098] 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.

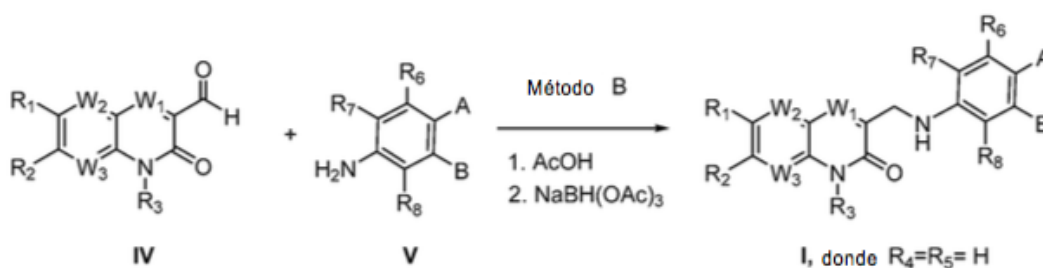
Preparación de compuestos

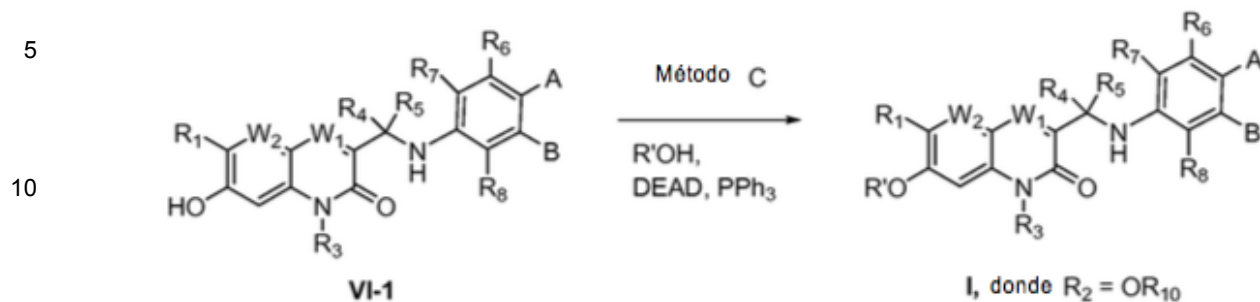
[0099] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de varias maneras bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con los métodos 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 pueden sintetizarse siguiendo los pasos descritos en los Esquemas 1-3, que comprenden diferentes secuencias de compuestos intermedios de ensamblaje II, III, IV, V y VI. Los materiales de inicio están disponibles comercialmente o están hechos por procedimientos conocidos en la literatura informada o como se ilustra.

Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3

En donde A, B, R₁ - R₈ y W₁₋₃ se definen en la fórmula (I).

20 **[0100]** Las formas generales de preparación de las moléculas diana I utilizando intermedios II, III, IV, V y VI se resumen en el Esquema 1-3. El 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 proporciona los compuestos de Fórmula I). La aminación reductora de aldehído (IV) con amina (V) se realiza mediante un procedimiento estándar (AcOH y NaBH(OAc)₃) para preparar el compuesto de Fórmula I (Método B). La reacción de Mitsunobu del intermedio (VI) con varios alcoholes da compuestos de fenil éter de Fórmula I (Método C). Una mezcla de enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros cis/trans resultante del proceso se puede separar en sus componentes individuales mediante una técnica de sal quiral, cromatografía usando fase normal, fase inversa o columna quiral, dependiendo de la naturaleza de la separación.

30 **[0101]** Debe entenderse que en la descripción y las fórmulas mostradas anteriormente, los diversos grupos A, B, W₁, W₂, W₃, R₁-R₈ 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 y 3 son meros representantes con radicales elegidos para ilustrar la metodología sintética general del compuesto de Fórmula I como se define aquí.

Ejemplos

40 **[0102]** 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.

[0103] La Tabla 11 proporciona la actividad de compuestos ilustrativos de Fórmula I en los ensayos IDH1-R132H, IDH1-R132C, IDH1-MS-HTC116-R132H, y IDH1-MS-HTC116-R132C.

Métodos analíticos, materiales e instrumentación.

50 **[0104]** A menos que se indique lo contrario, los reactivos y disolventes se utilizaron tal como se recibieron de 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 recolectaron utilizando un espectrómetro de masas Waters ZQ Single Quad (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 μ m) con detección UV (Waters 996 PDA) a 254 nm o 223 nm usando un programa de gradiente de solvente estándar (Método 1-4).

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

60 **[0105]**

HPLC: Waters HT2790 Alliance
UV: Waters 996 PDA

MS: Waters ZQ Single Quad Mass Spectrometer

65 **Condiciones:**

[0106]

5	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 µm 4,6 x 50 mm
	Temperatura de columna	Ambiente
	Gradiente de LC	Lineal 5-95% B en 2,5 min, mantenga 95% B a 3,5 min
	Caudal de LC	3 ml/min
10	Longitud de onda UV	220 nm y 254 nm
	Modo de ionización	Ionización por electropulverización; positivo negativo

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

15 **[0107]**

Instrumentos:

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

Condiciones:

[0108]

25	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 µm 4,6x150 mm
	Temperatura de columna	Ambiente
30	Gradiente de LC	Lineal 5-95% B en 5,5 min, mantenga 95% B a 7,5 min
	Caudal de LC	1,2 mL/min
	Longitud de onda UV	220 nm y 254 nm
	Modo de ionización	Ionización por electropulverización; positivo negativo

35 **Método 3 de LCMS: (APCI, 20 min)**

Instrumentos y condiciones:

[0109]

40 Serie HPLC-Agilent 1100.
 Columna: Agela Technologies Durashell C18, 3 µm, 4,6 x 50 mm,).
 Fase móvil A: ACN + 0,1% TFA.
 Fase móvil B: Agua + 0,1% TFA.

45	Gradiente: Tiempo (min)	%B
	00	95
	15	05
	18	05
50	20	95

Velocidad de flujo: 1 ml/min.
 Temperatura de columna: Ambiente.
 Detector: 254 nm.

55

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

Instrumentos y condiciones:

60 **[0110]**

HPLC: Waters Acquity Binary Solvent

Manager MS: Waters ZQ Mass Detector

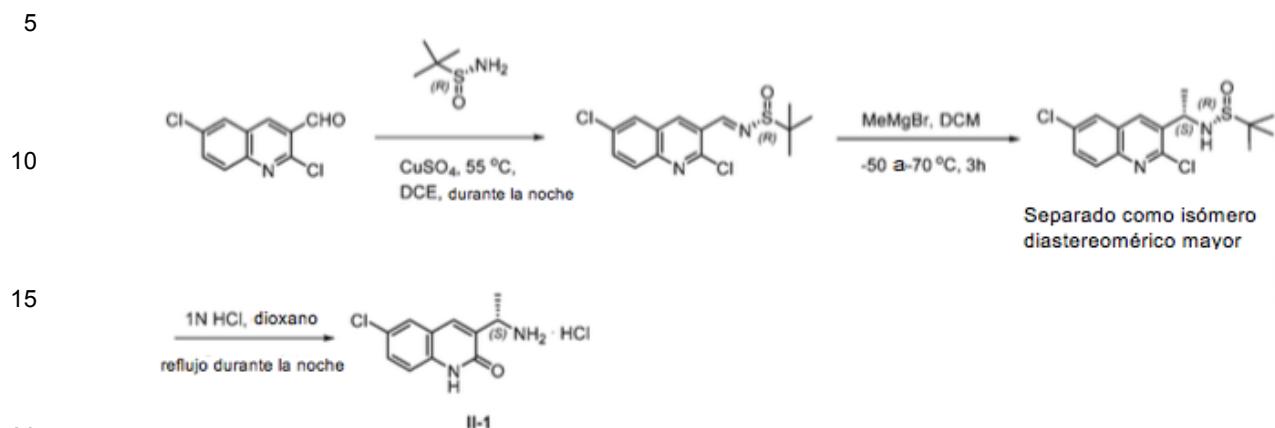
65 UV: Waters Acquity PDA

Fase móvil A (A)	95% de agua/5% de acetonitril con 0,1% de ácido fórmico en formiato de amonio 10 mM
Fase móvil B (B)	95% de acetonitril/5% de agua con 0,09% de ácido fórmico
Columna	Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 50mm
Temperatura de columna	35°C
5 Gradiente LC	5-100% B en 2,0 min, mantenga 100% B en 2,2 min
Caudal de LC	0,6 mL/min
Longitud de onda UV	220 nm y 254 nm
Modo de ionización	Ionización por electropulverización; positivo negativo

10 **Las abreviaturas utilizadas en los siguientes ejemplos y en otras partes del presente documento son:**

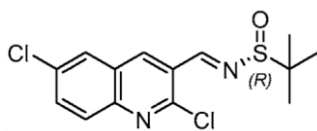
[0111]

15	AC ₂ O	anhídrido acético
	ACN	Acetonitril
	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
20	δ	cambio químico
	DCM	diclorometano o cloruro de metileno
	DCE	1,2-dicloroetano
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
25	DIEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMA	N,N-dimetilacetamida
	DME	dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMP	Periodinano Dess-Martin
30	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido deuterado
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDCI	Hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
35	ee	exceso enantiomérico
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	¹ H RMN	resonancia magnética nuclear de protones
	HOAc	ácido acético
40	HATU	hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio
	HCl	Ácido clorhídrico
	HOBT	Hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	Hz	hertz
45	IPA	alcohol isopropílico
	KOAc	acetato de potasio
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	LAH	hidruro de litio y aluminio
	LCMS	cromatografía líquida/espectrometría de masas
50	(M + 1)	masa + 1
	m-CPBA	ácido m-cloroperbenzoico
	MeOH	metanol
	MeMgBr	bromuro de metil magnesio
	MS	espectrometría de masas
55	NaBH ₄	borohidruro de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
	Paladio	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
	tetraquis	
60	Ta	tiempo de retención
	TBDMS-Cl	Cloruro de <i>tert</i> -butil dimetilsililo
	TEA	trietilamina
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
65	Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Ejemplo 1 - Intermedio II-1: Hidrocloruro de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona**[0112]****Paso 1: (R,E)-N-((2,6-dicloroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida.****[0113]**

25

30



35

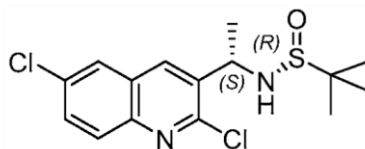
40

[0114] A una mezcla de 2,6-dicloroquinolina-3-carbaldehído (15,0 g, 66,37 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (8,85 g, 73,14 mmol) en 1,2-dicloroetano. (150 ml) se añadió CuSO_4 (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 CH_2Cl_2 . El filtrado se evaporó a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 (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).

45

Paso 2: (R)-N-(S)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.**[0115]**

50



55

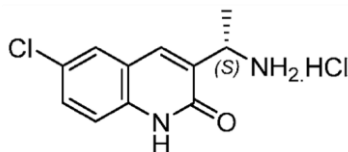
60

65

[0116] 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).

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

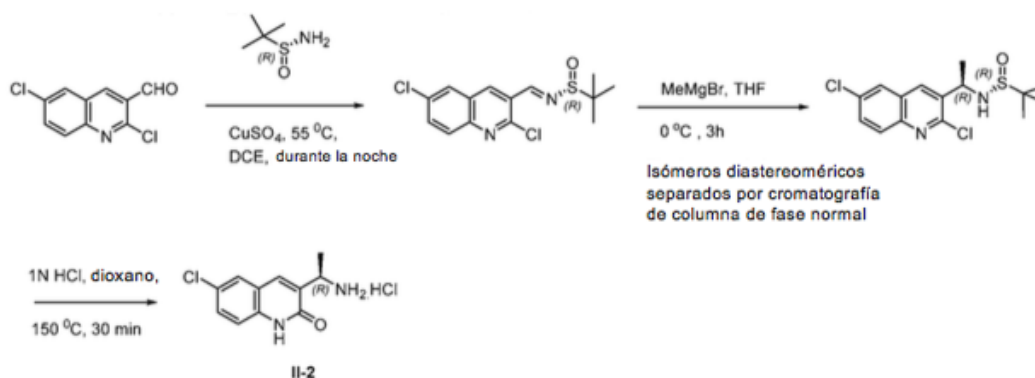
[0117]



[0118] 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 1N 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, 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), 4,45-4,40 (m, 1 H), 1,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): Ta 3,42 min, m/z [M+H]⁺ 223,1

Ejemplo 2- Intermedio II-2: Hidrocioruro de **(R)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona**.

[0119]



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

[0120] 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 CuSO₄ (530 mg, 3,31 mmol). La mezcla resultante se calentó a 55°C y se agitó a 55°C durante 18 horas. Una vez TLC y MS mostraron desaparición completa de materiales de inicio, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla 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 en un sistema de cromatografía ISCO® (SiO₂; 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).

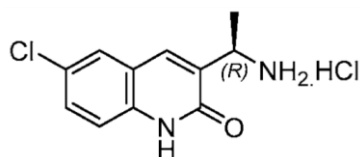
Paso 2: **(R)-N-((R)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.**

[0121] 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) se añadió gota a gota a 0°C MeMgBr (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: **Hidrocioruro de (R)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (II-2).**

[0122]

5



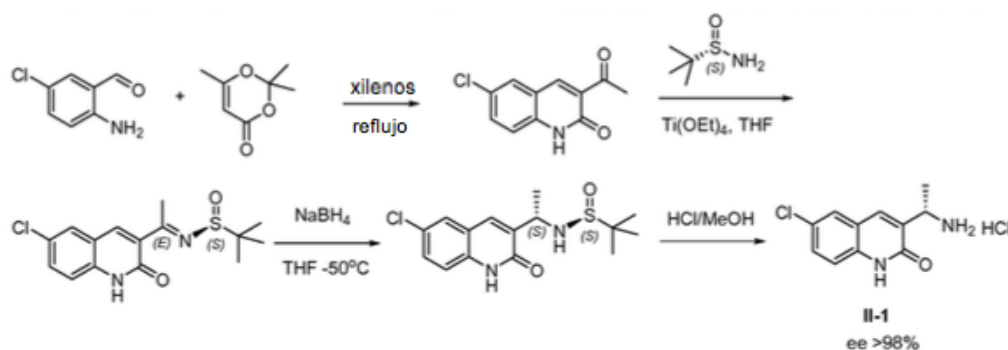
10

[0123] Una mezcla de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2,6-dicloroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (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 un sólido amarillo (148 mg, rendimiento cuantitativo). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,35 (br s, 1 H), 8,28 (br s, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 7,86 (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), 4,45-4,40 (m, 1 H), 1,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): Ta 3,40 min, m/z [M+H]⁺ 223,1

20 **Ejemplo 3 - Un enfoque alternativo al Intermedio II-1**

[0124]

25



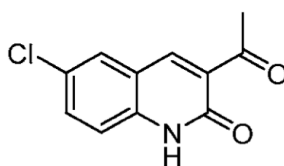
35

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

40

[0125]

45



50

[0126] Una mezcla de 2-amino-5-clorobenzaldehído (0,5 g, 3,21 mmol) y 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (0,559 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 [M+H]⁺ 222,94

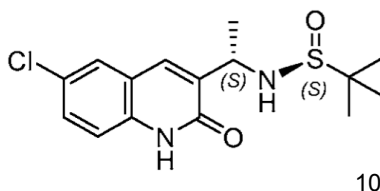
60

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

65

[0127]

5



10

10

15

20

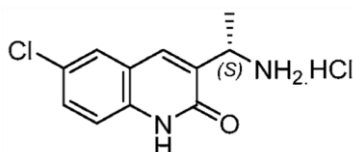
[0128] Una mezcla de tetraetoxititanio (144 mg, 0,632 mmol), (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (38,3 mg, 0,316 mmol) y 3-acetil-6-cloroquinolin-2(1H)-ona 70 mg, 0,316 mmol) en THF (20 ml) se calentaron a 80°C durante la noche y luego se enfriaron a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió NaBH₄ (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-yl)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (39 mg, 38% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 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]⁺.

25

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

[0129]

30



35

40

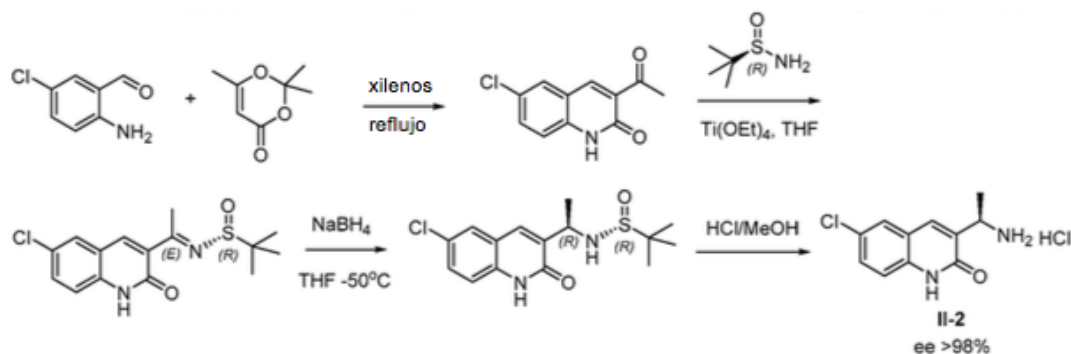
[0130] En una solución de (S)-N-(S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-yl)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (150 mg, 0,459 mmol) se añadió en MeOH (5 ml) HCl (2 ml, 8,0 mmol, 4M en 1,4-dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla se le agregaron 6 ml de éter etílico y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter etílico (2 x) y luego se secó para proporcionar hidrocioruro de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona 50 mg, 42% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 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, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,5 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,45-4,40 (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 de HPLC quiral.

45

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

[0131]

50

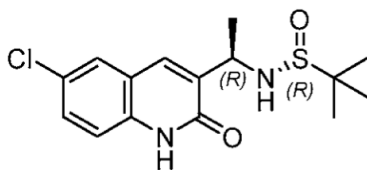


60

65

Paso 1: ((R)-N-((R)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-yl)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

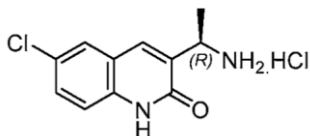
[0132]



[0133] Una mezcla de tetraetoxititanio (412 mg, 1,805 mmol) (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (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® usando una columna de 25 g de SiO₂ con elución en gradiente (20 a 100% de EtOAc/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-sulfonamida (157 mg, 66% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 11,31 (br, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,22-7,07 (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): Ta 2,20 min, m/z 327,96 [M+H]⁺.

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

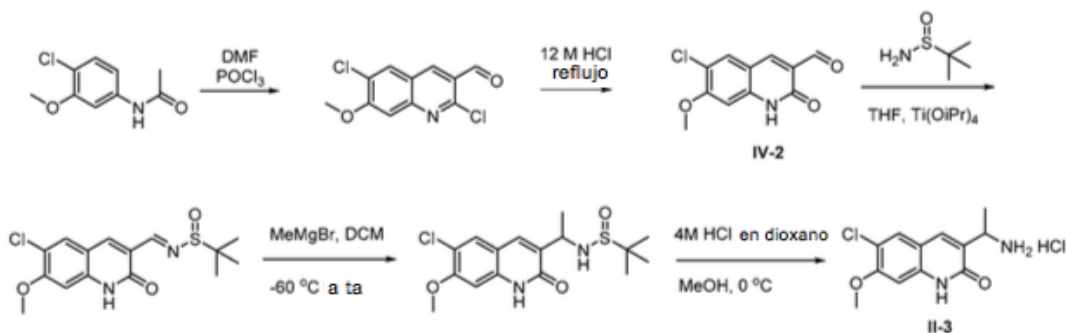
[0134]



[0135] A una solución de (R)-N-((R)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (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-d₆): 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), 4,45-4,40 (m, 1 H), 1,53 (d, J = 6,81 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Ta 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: 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona.

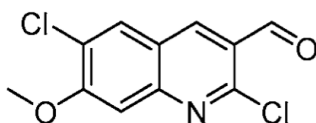
[0136]



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

[0137]

5



10 [0138] 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 POCl_3 (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 (1200 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, $\text{DMSO}-d_6$): 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):

20 [M+H]⁺.

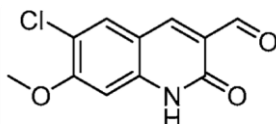
m/z

256

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

[0139]

25



30

35 [0140] Se calentó a reflujo 2,6-dicloro-7-metoxiquinolona-3-carbaldehído (5,06 g, 19,76 mmol) en HCl concentrado (12 M, 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 (1500 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 marrón 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, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,22 (s, 1 H), 10,18 - 10,16 (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

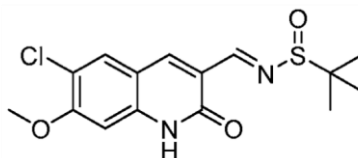
40 [M+H]⁺.

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

[0141]

45

50



55 [0142] 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 ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) de THF (20 ml) e 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 reacción se detuvo mediante la adición gota a gota de NH_4Cl 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 (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a 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, $\text{DMSO}-d_6$): 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

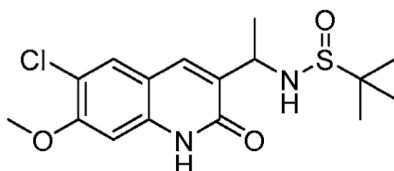
65

[M+H]⁺.

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

5 [0143]

10



15 [0144] Se colocó N-((6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (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 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 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 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-sulfinamida (152,7 mg), 0,428 mmol, rendimiento del 55%). LCMS (Método 1): m/z 357 [M+H]⁺.

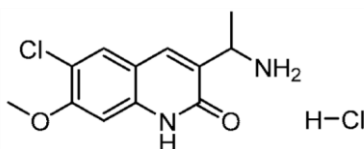
30

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

[0145]

35

40



45 [0146] Una solución de N-(1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (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 precipitado. Los disolventes se evaporaron a 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 la ¹H RMN son consistentes con la 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-d₄): 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 [M+H]⁺.

50

55

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

[0147]

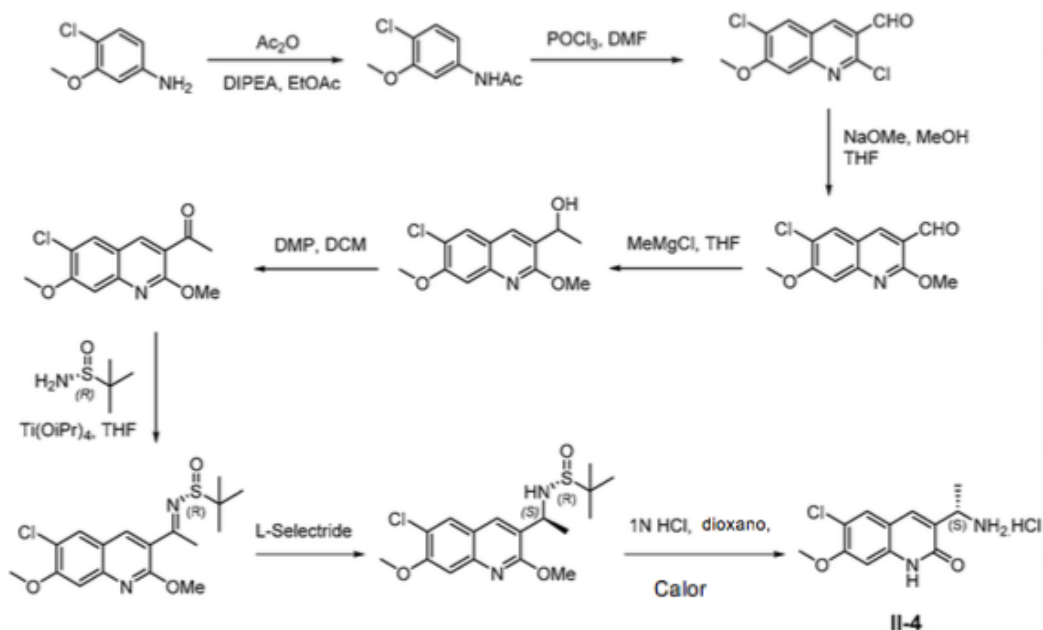
5

10

15

20

25

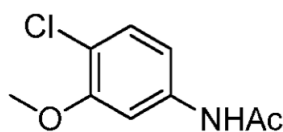


Paso 1: N-(4-cloro-3-metoxifenil)acetamida

[0148]

30

35



40

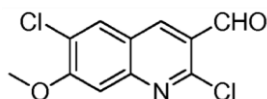
[0149] A una solución de 4-cloro-3-metoxianilina (50 g, 317 mmol) y DIPEA (110 ml, 635 mmol) en CH₂Cl₂ (700 ml) se le añadió anhídrido acético (36 ml, 381 mmol) gota a gota en 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción luego se detuvo con agua (250 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía flash con CH₂Cl₂/MeOH para dar N-(4-cloro-3-metoxifenil)acetamida (71 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco.

45

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

[0150]

50



55

[0151] A POCl₃ (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 NaHCO₃. 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%).

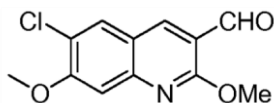
60

Paso 3: 6-Cloro-2,7-dimetoxiquinolina-3-carbaldehído

65

[0152]

5



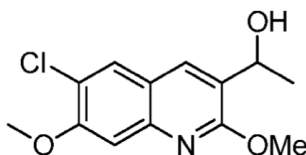
10 **[0153]** A 2,6 dicloro-7-metoxiquinolina-3-carbaldehído (40 g, 157 mmol) en MeOH (1 L) y THF (200 ml) se añadió NaOMe (16,9 g, 314 mmol) en porciones en la habitación temperatura. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa de NH₄Cl (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), 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.

15

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

[0154]

20



25

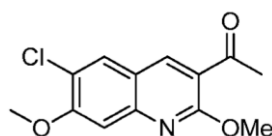
30 **[0155]** A una solución de 6-cloro-2,7-dimetoxiquinolína-3-carbaldehído (36,74 g, 151 mmol) en THF (1 L) a -78°C se le añadió una solución de MeMgCl en THF (3 M, 75,5 mL, 226 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se detuvo con una solución acuosa de NH₄Cl (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 (Na₂SO₄), 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%).

35

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

[0156]

40



45

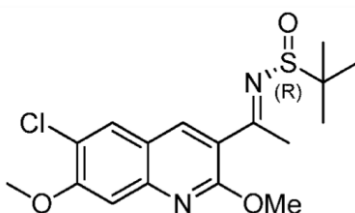
50 **[0157]** A 1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolín-3-il)etanol (36,74 g, 137,6 mmol) en CH₂Cl₂ (1 L) a 0°C se le añadió DMP (70,0 g, 165,1 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se detuvo con una solución acuosa de NaHCO₃ y Na₂S₂O₃. Después de agitarse durante 15 minutos, ambas capas se volvieron transparentes. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml X 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), 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.

55

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

[0158]

60

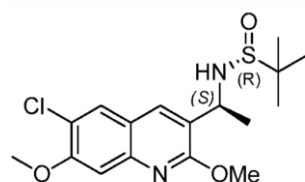


65

[0159] A 1-(6-cloro-2,7-dimetoxiquinolin-3-il)etanona (30,07 g, 113,5 mmol) en THF/tolueno (100 mL/1 L) a la temperatura ambiente se añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (27,5 g, 227 mmol) y $Ti(OiPr)_4$ (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%).

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

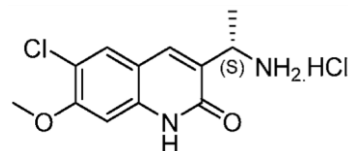
[0160]



[0161] 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%).

30 Paso 8: Sal de hidrocloreto de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (II-7).

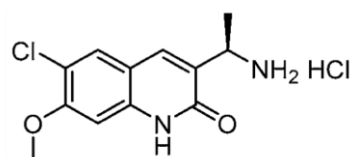
[0162]



[0163] 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 a 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 II-4 puro (17,65 g, 75%) en forma de 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 $[M+H]^+$.

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

[0164]



[0165] El compuesto del título II-5 se preparó en el mismo procedimiento descrito para II-4, excepto que se usó (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida 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 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8 - Intermedio II-6: 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona.**[0166]**

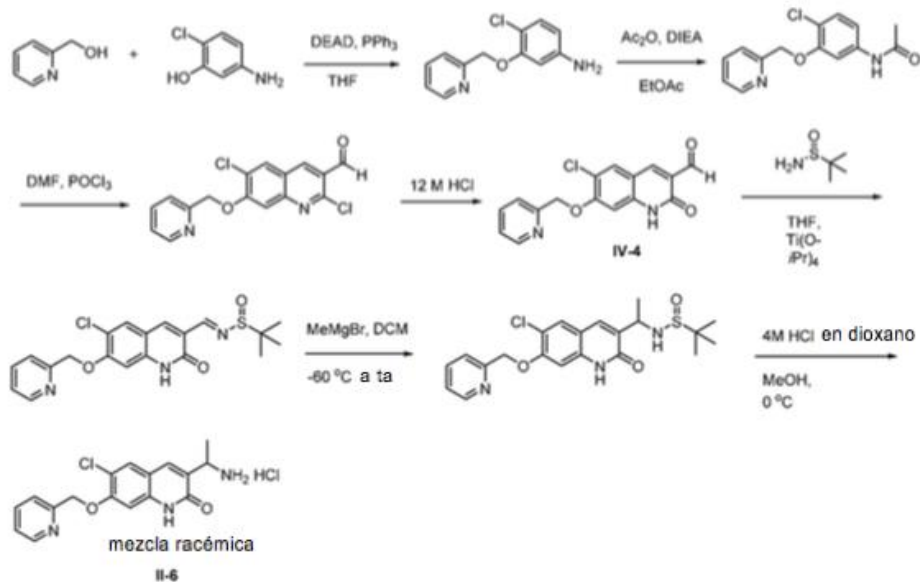
5

10

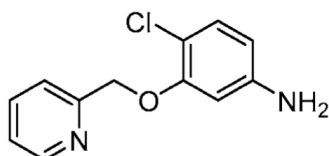
15

20

25

**Paso 1: 4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)anilina.****[0167]**

35



40

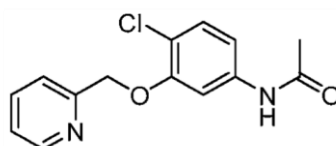
45

50

[0168] 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 atmósfera 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. El material se purificó por cromatografía en columna en un sistema de cromatografía Biotage® MPLC (usando una columna de gel de sílice de 340 g, se eluyó con 0 a 100% de EtOAc en hexanos, luego MeOH al 2,3% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro. LCMS y ^1H RMN son consistentes 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 el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,62 - 8,55 (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): m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: N-(4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)acetamida.**[0169]**

60



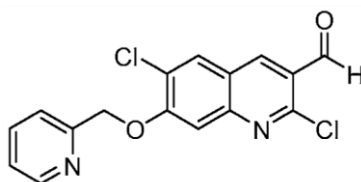
65

[0170] 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 Ac_2O (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 como un sólido blanco. LCMS y ¹H RMN son consistentes con N-(4-cloro-3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)acetamida (3,23 g, 11,67 mmol, 52,5% de rendimiento) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ pp m 10,06 (s, 1 H), 8,62 - 8,56 (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), 7,40 - 7,33 (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]⁺.

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

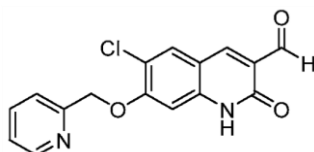
[0171]



[0172] 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), 8,01-7,92 (m, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,69 (br *d*, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 7,50 - 7,41 (m, 1 H), 5,55 (s, 2 H). LCMS (Método 1): m/z 333 [M+H]⁺.

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

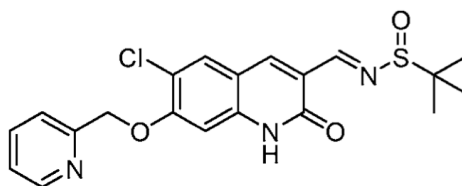
[0173]



[0174] 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-4** (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), 8,64 - 8,60 (m, 1 H), 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), 7,43-7,36 (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-sulfinaida.

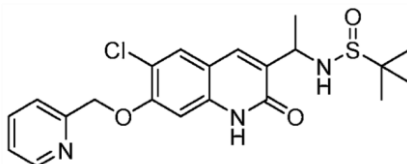
[0175]



[0176] 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) y 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 sonicó 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.**

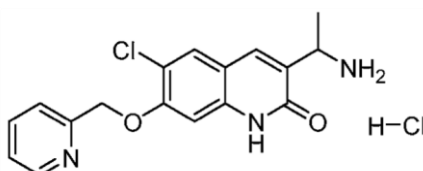
[0177]



[0178] (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). Se dejó calentar el baño frío 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: **Hidrocloreto de 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona (II-6).**

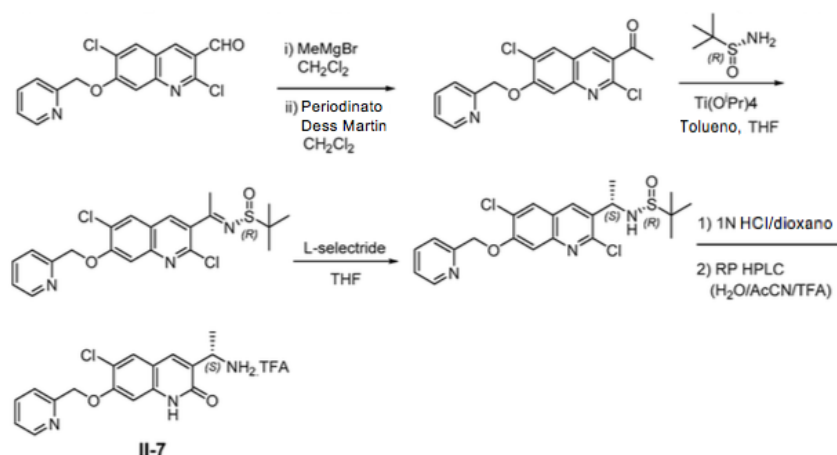
[0179]



[0180] 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 de color claro y claro. LCMS y ¹H RMN están de acuerdo con el hidrocloreto 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 8,95-8,91 (m, 1 H), 8,68 (*ddd*, *J* = 7,90, 7,90, 1,50 Hz, 1 H), 8,29 (d, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 8,11-8,04 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 5,66 (s, 2 H), 4,53 (q, *J* = 6,84 Hz, 1 H), 1,69 (d, *J* = 6,74 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): *m/z* 352 [M+Na]⁺.

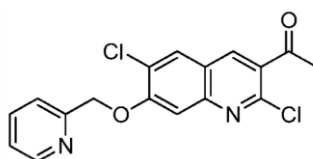
Ejemplo 9 - Intermedio II-7: (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona.

[0181]



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

[0182]

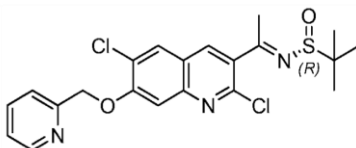


[0183] A una solución de 2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolina-3-carbaldehído (1,0 g, 3,0 mmol) (preparada en el mismo procedimiento descrito para el paso 1-3 mostrada en el Esquema 4) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió gota a gota bromuro de metil y magnesio (MeMgBr) (solución 3 M en éter dietílico, 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 CH₂Cl₂ (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los disolventes se evaporaron a sequedad. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (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 10%) 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-sulfonamida.

[0184]

5

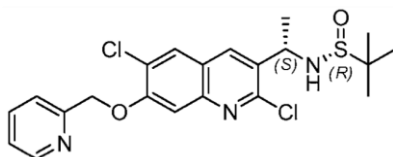


[0185] A una mezcla de 1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etanona (2,18 g, 6,56 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,19 g, 9,84 mmol) en THF: Tolueno (40 mL:180 mL), se agregó isopropóxido de titanio (IV) ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (3,96 mL, 13,30 mmol). La mezcla resultante 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 Na_2SO_4 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 SiO_2 : 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-sulfonamida.

[0186]

25

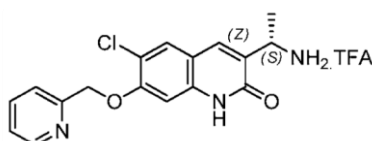


[0187] En una solución de (R,E)-N-(1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (900 mg, 1,99 mmol) en THF (25 ml) a -40 a -50°C se añadió L-selectride (1M en THF, 1,98 ml, 2,59 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a una temperatura de -40 a -50°C 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 SiO_2 : 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: Sal de TFA (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona (11-7).

[0188]

45

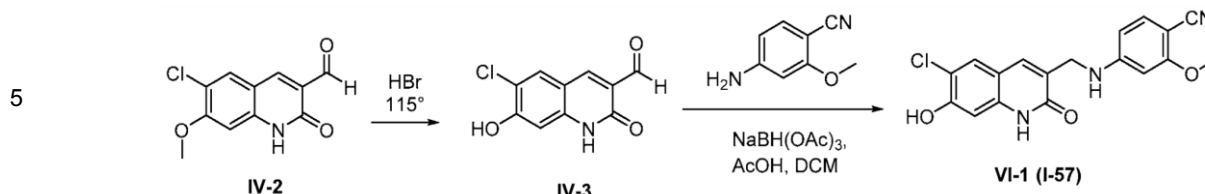


[0189] A una mezcla de (R)-N-(S)-1-(2,6-dicloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-3-il)etil-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,1 g, 2,43 mmol) en 1,4-dioxano (6,6 ml), se agregó IN HCl acuoso (6,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 120°C durante la noche. Después de que la TLC y 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 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/0,1\% \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 0 a 100%) y las fracciones se controlaron mediante LCMS. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **II-7** (920 mg, 86% de rendimiento) en forma de sal de TFA. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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, 1 H), 7,42-7,37 (m, 1 H), 7,08 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,39-4,38 (m, 1 H), 1,5 1 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H). LCMS (método 3): Ta 3,3 min, m/z 329,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

60

Ejemplo 10 - Intermedio VI-1-4-((6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril (I-57).

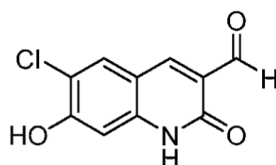
[0190]



Paso 1: 6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldeído (IV-3).

[0191]

15



25 [0192] Una suspensión de 6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldeído húmedo (ver Paso 2, II-3 para la preparación; máximo 39,0 mmol) en ácido bromhídrico al 48% (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 aproximadamente, 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-carbaldeído IV-3 (6,47 g, 28,9 mmol, rendimiento del 74,2%) como un sólido marrón, impuro pero adecuado para su uso. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8 ppm 12,11 (s, 1 H), 11,67 (s, 1 H), 10,18 - 10,13 (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]⁺.

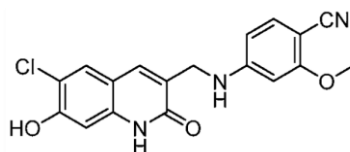
30

35

Paso 2: 4-((6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxi benzonitril (VI-1,1-57).

[0193]

40



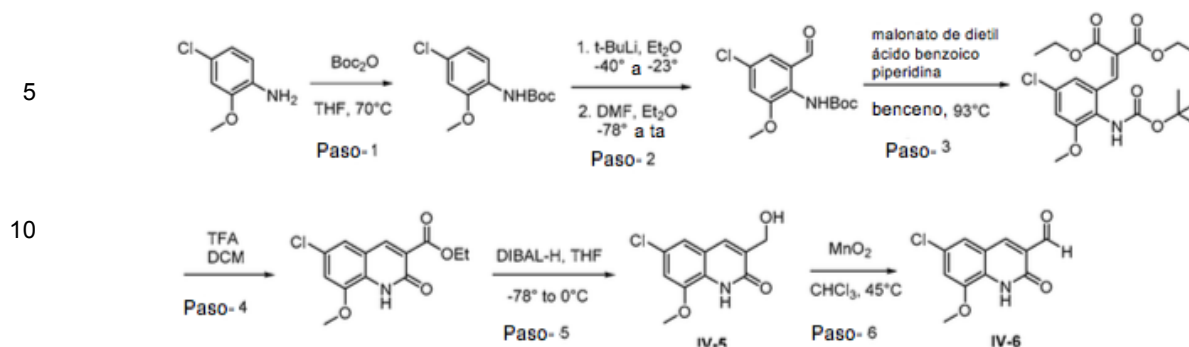
50 [0194] Una suspensión de 6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldeído (58,0 mg, 0,259 mmol) y 4-amino-2-metoxibenzonitril (48,0 mg, 0,324 mmol) en DCM (4,0 ml) se trató con ácido acético (0,07 ml, 1,223 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (84,0 mg, 0,396 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. 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 a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol, se trató con gel de sílice y se evaporó. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de columna de gel de sílice) con 20 a 100% de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título 1-57 (18,6 mg, 0,052 mmol, 20,2% de rendimiento) como un sólido de color melocotón. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,82 (s, 1 H), 10,89 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,28 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H), 7,12 (dd, *J* = 6,00, 6,00 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,32 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H), 6,22 (dd, *J* = 8,60, 1,60 Hz, 1 H), 4,17 (d, *J* = 5,60 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H). LCMS (Método 4): Ta 1,17 min., M/z 356,1 [M+H]⁺.

55

60

Ejemplo 11 -- Intermedio IV-5 y IV-6: 6-cloro-3-(hidroximetil)-8-metoxiquinolin-2(1*H*)-ona (IV-5) y 6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldeído (IV-6)

[0195]

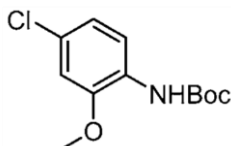


Paso 1: 4-cloro-2-metoxifenilcarbamato de *terc*-butilo.

[0196]

20

25



30

35

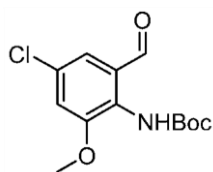
[0197] Una solución de 4-cloro-2-metoxianilina (4,93 g, 31,3 mmol) en THF (70 ml) se trató con anhídrido BOC (11,00 ml, 47,4 mmol) y se calentó a 70° durante la noche. LCMS mostró que la mayoría de los materiales de partida se convirtieron en producto. La solución se trató con gel de sílice y se evaporó a presión reducida. El material fue dividido en dos lotes, cada uno de los cuales se cromatografió por Biotage MPLC (50 g de columna de gel de sílice, 0 a 1% de EtOAc en hexanos). Las fracciones similares de las dos columnas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un líquido transparente de colorante. Se añadió heptano (~80 ml), luego se evaporó a presión reducida para proporcionar un líquido transparente y muy viscoso. La LCMS y la RMN son consistentes con 4-cloro-2-metoxifenilcarbamato de *terc*-butil (7,66 g, 29,7 mmol, 95% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 8,08-7,96 (m, 1 H), 7,01 (br s, 1 H), 6,92 (dd, *J* = 8,65, 2,20 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 2,34 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 1,53 (s, 9 H). LCMS: *m/z* 202 (pérdida de *t*-Bu).

40 Paso 2: 4-cloro-2-formil-6-metoxifenilcarbamato de *terc*-butilo.

[0198]

45

50



55

60

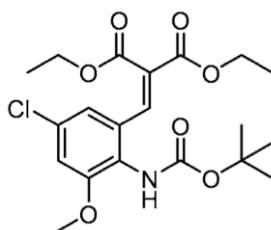
65

[0199] 4-Cloro-2-metoxifenilcarbamato de *terc*-butil (6,12 g, 23,75 mmol) se disolvió en 2 ml de éter y se transfirió a un frasco de fondo redondo de secado al horno de 3 bocas de 250 ml y barra de agitación magnética; el matraz original se enjuagó sucesivamente con dos alícuotas de 2 ml más de éter, cada una de las cuales se agregó al matraz de 3 bocas. El aparato se equipó con un embudo de adición secado en horno, luego se enjuagó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió éter dietílico (30 ml) con una jeringa. La solución se enfrió en un baño de hielo seco/acetonitril (aproximadamente -40°C). Se transfirió *terc*-butillitio (1,7 M en pentano, 31 ml, 52,7 mmol) al embudo de adición con una cánula, y luego se agregó a la solución gota a gota (~10 minutos). La solución se volvió amarillo pálido durante la adición. El baño de hielo seco/acetonitril se reemplazó con un baño de hielo seco/CCl₄ (aproximadamente -22°C) y la solución se agitó a esa temperatura 3,5 horas, tiempo durante el cual pronto se volvió turbio con un precipitado blanco fino. El baño se reemplazó con un baño de hielo seco/acetona (aproximadamente -78°C). La mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se añadió gota a gota con una jeringa (30 minutos) una solución de DMF (3,40 ml, 43,9 mmol) en éter dietílico (32 ml), tiempo durante el cual la suspensión se volvió progresivamente marrón. El hielo seco se retiró del baño y la acetona se dejó calentar durante la noche, dando como resultado una solución roja (los sólidos se disolvieron a aproximadamente -25°C). La reacción se detuvo con agua (40 ml), dando como resultado la formación de un precipitado. Se añadió más agua (40 ml) y se disolvió la mayor

parte del precipitado. La fase orgánica se eliminó y se lavó con salmuera (120 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite rojizo. El material se disolvió en hexanos-EtOAc y se cromatografió por Biotage MPLC (100 g de columna de gel de sílice, 2 a 8% de EtOAc en hexanos, con elución isocrática cuando se eliminaron los picos) para proporcionar 2,82 g de aceite transparente. LCMS y ^1H RMN son consistentes con 4-cloro-2-formil-6-metoxifenilcarbamato de *tert*-butil (2,82 g, 9,87 mmol, 42% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 9,88 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 7,42 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H). LCMS: m/z 230 (pérdida de tBu).

Paso 3: 2-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-cloro-3-metoxibencilidien)malonato de dietil.

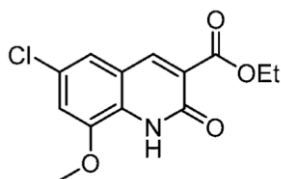
[0200]



[0201] Se trató una solución de 4-cloro-2-formil-6-metoxifenilcarbamato de *tert*-butil (2,82 g, 9,87 mmol) en benceno (70 ml) en un matraz de 125 ml con malonato de dietil (1,51 ml, 9,90 mmol), piperidina (106 ml, 1,071 mmol) y ácido benzoico (113,7 mg, 0,931 mmol). La solución se calentó a 89°C (temperatura del baño) durante la noche con destilación azeotrópica de agua mediante el uso de un tubo de conexión Claisen. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó (MgSO_4), se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporó bajo presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (100 g de columna de gel de sílice, 0 a 15% de EtOAc en hexanos, con elución isocrática a 14% de EtOAc) para proporcionar un aceite. LCMS y ^1H RMN están de acuerdo con el compuesto del título, dietil 2-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-cloro-3-metoxibencilidien) malonato (3,29 g, 7,69 mmol, 78% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 7,66 (s, 1 H), 7,26 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 4,17 - 4,31 (m, 5 H), 3,83 (s, 3 H), 1,39 (*br s*, 9 H), 1,26 - 1,14 (m, 6 H). LCMS: m/z 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4: 6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo.

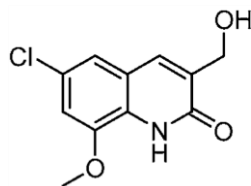
[0202]



[0203] Una solución agitada de dietil 2-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-cloro-3-metoxi benzilideno) malonato (3,2876 g, 7,68 mmol) en DCM (36 ml) se trató con TFA (36 ml). A los 5 minutos de la adición, la evolución del gas había cesado. LCMS mostró conversión limpia al producto. La muestra se mezcló con agua (50 ml) y la fase orgánica se eliminó por evaporación a presión reducida, dando como resultado la precipitación en la fase acuosa. La mezcla se diluyó con agua (100 ml). El precipitado se recogió en un embudo Buchner y se lavó con agua (200 ml). La torta de filtro húmeda se transfirió a un matraz de fondo redondo de 200 ml y se trató con heptano. La mezcla se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. LCMS y ^1H RMN están de acuerdo con el 6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etil (1,73 g, 6,13 mmol, 80% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11,43 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,52 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 4,27 (q, $J = 7,04$ Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,04$ Hz, 3 H). LCMS: m/z 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 5: 6-cloro-3-(hidroximetil)-8-metoxiquinolin-2(1H)-ona (IV-5).

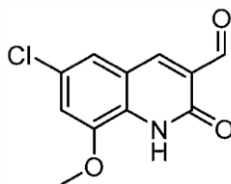
[0204]



[0205] Una suspensión de 6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etil (1,72 g, 6,11 mmol) en THF (34 ml) se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en THF, 28 ml, 28,0 mmol) (~15 minutos). La mezcla se agitó durante 5 minutos, luego el baño se reemplazó con un baño de hielo y la reacción se agitó a 0°C durante 2,5 horas, durante lo cual los sólidos pronto se disolvieron. La LCMS a las 1,5 horas mostró que la reacción se había completado casi por completo. La reacción se detuvo con agua (40 ml) y luego se retiró del baño de hielo. Se añadió sal de Rochelle acuosa (125 ml) y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x400 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. LCMS y ¹H RMN son consistentes con 6-cloro-3-(hidroximetil)-8-metoxiquinolin-2(1H)-ona IV-5 (1,41g, 5,88 mmol, 96% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,14 (s, 1 H), 7,85 - 7,79 (m, 1 H), 7,43 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 5,31 (t, *J* = 5,42 Hz, 1 H), 4,45 - 4,35 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H). LCMS: *m/z* 240 [M+H]⁺.

Paso 6: **6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (IV-6).**

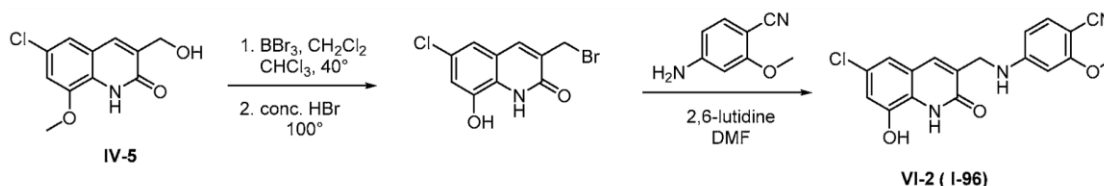
[0206]



[0207] Se agitó una suspensión de 6-cloro-3-(hidroximetil)-8-metoxiquinolin-2(1H)-ona (479,2 mg, 2,0 mmol) y dióxido de manganeso (526,4 mg) en cloroformo (20 ml) a 45°C. Después de 1 día, se añadió más MnO₂ (438,2 mg) y la mezcla se agitó más a 45°C durante 1,5 días adicionales, luego un día más a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 1:1 de DCM-MeOH (100 ml), luego se filtró a través de Celite 545 en un embudo Buchner, y la torta del filtro se lavó con más 1:1 de DCM-MeOH. El filtrado se evaporó para proporcionar 0,48 g de un sólido amarillo. LCMS y ¹H RMN son consistentes con 6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído IV-6 impuro (0,48 g, 2,020 mmol, 101 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,69 (br s, 1 H), 10,23 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,62 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H). La muestra se utilizó sin purificación adicional. LCMS: *m/z* 238 [M+H]⁺.

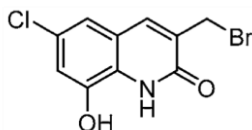
Ejemplo 12 - Intermedio VI-2: 4-((6-cloro-8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril

[0208]



Paso 1: **3-(bromometil)-6-cloro-8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-2(1H)-ona.**

[0209]

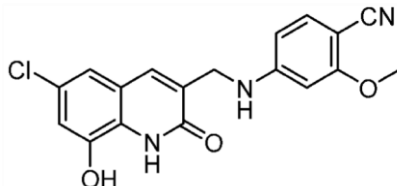


5

10 **[0210]** Se colocó una muestra de 6-cloro-3-(hidroximetil)-8-metoxiquinolin-2(1*H*)-ona IV-5 (236 mg, 0,991 mmol) bajo nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se añadió cloroformo (15 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota (3 min) BBr₃ (1,0 M en DCM, 3,0 ml, 3,00 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a 40°C, durante lo cual el material se disolvió y luego precipitó un sólido amarillo. A las 4,25 horas y 7,5 horas, la muestra se retiró del calor, se añadió gota a gota más solución de BBr₃ (1,0 ml) y la muestra se devolvió a 40°C. En un tiempo de reacción total de ~ 9,25 horas, la muestra se dejó enfriar, luego se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con agua (10 ml). Los disolventes orgánicos se eliminaron por evaporación a presión reducida, dando como resultado la precipitación en la fase acuosa restante. El precipitado se recogió en un embudo Hirsch, se lavó con agua (~15 ml) y se secó al aire para proporcionar 287 mg de un sólido amarillo. LCMS indicó una mezcla 69: 22: 6 de 6-cloro-8-hidroxi-3-(hidroximetil)quinolin-2(1*H*)-ona (m/z 226 [M+H]⁺), 3-(bromometil)-6-cloro-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (m/z 288, 290 [M+H]⁺) y material de partida. La mezcla se trató con ácido bromhídrico al 48% (8,0 ml, 69,2 mmol) y se agitó a 100°C durante 1 hora. La suspensión se retiró del calor y luego se diluyó con agua hasta 50 ml. Los sólidos se recogieron en un embudo Buchner, se lavaron con agua (40 ml) y se secaron al aire en el embudo para proporcionar 3-(bromometil)-6-cloro-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (243 mg, 0,842 mmol, 85%) como un polvo de color canela, adecuado para su uso tal como está. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,13 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,25 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H). LCMS (Método 1): Ta 2,20 min., M/z 289,8 [M+H]⁺.

30 *Paso 2: 4-((6-cloro-8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxi benzonitril (VI-2, I-96).*

[0211]

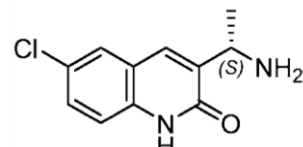
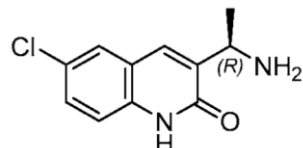
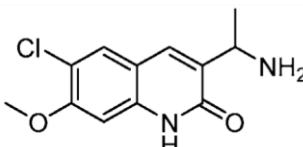
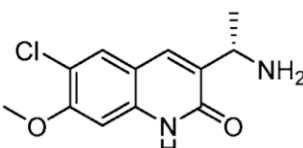
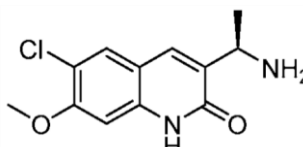
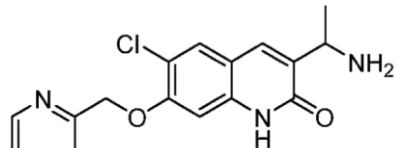
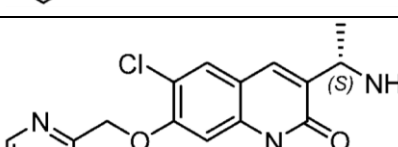
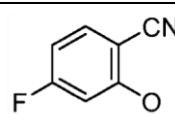
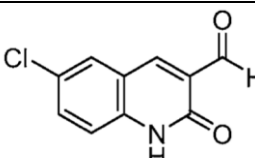


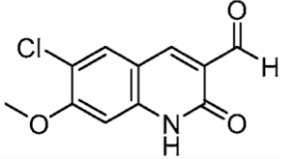
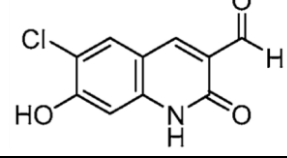
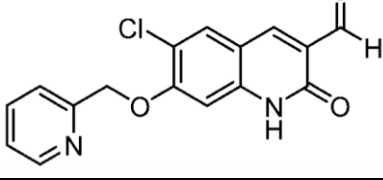
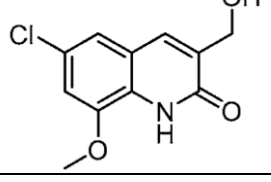
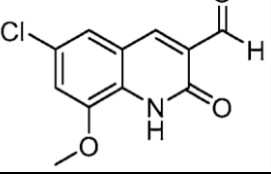
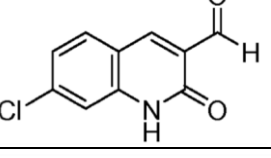
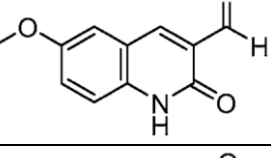
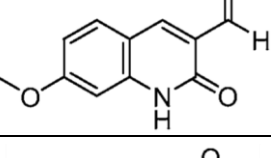
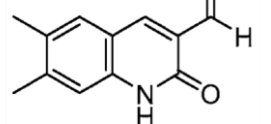
35

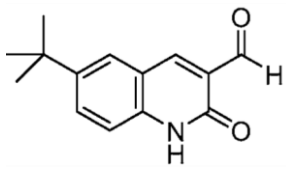
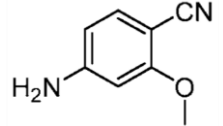
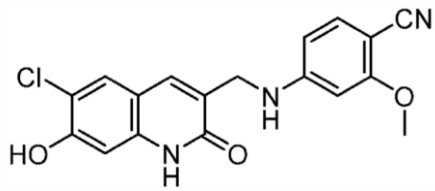
40

45 **[0212]** Una suspensión de 3-(bromometil)-6-cloro-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (32,9 mg, 0,114 mmol) y 4-amino-2-metoxibenzonitril (25,1 mg, 0,169 mmol) en DMF (1,3 ml) se trató con una solución al 10% (v/v) de 2,6-lutidina en DMF (130,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. LCMS mostró ~ 5:1 producto y bromuro de material de partida. La solución se evaporó a alto vacío a 60°C. El residuo se disolvió en unos pocos ml de MeOH, se trató con gel de sílice y se evaporó a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g columna de gel de sílice, MeOH del 0 al 10% en DCM, con elución isocrática cuando se eliminaron los picos) para proporcionar el compuesto del título (**VI-2, I-96**) (7,3 mg, 0,020 mmol, 17,35% de rendimiento, HPLC pureza 96,4% a 220 nm) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,96 (*br s*, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,29 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 2 H), 6,87 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 6,18 - 6,27 (m, 1 H), 4,23 (d, *J* = 5,90 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H). LCMS (Método 4): Ta 1,22 min., M/z 356,0 [M+H]⁺.

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

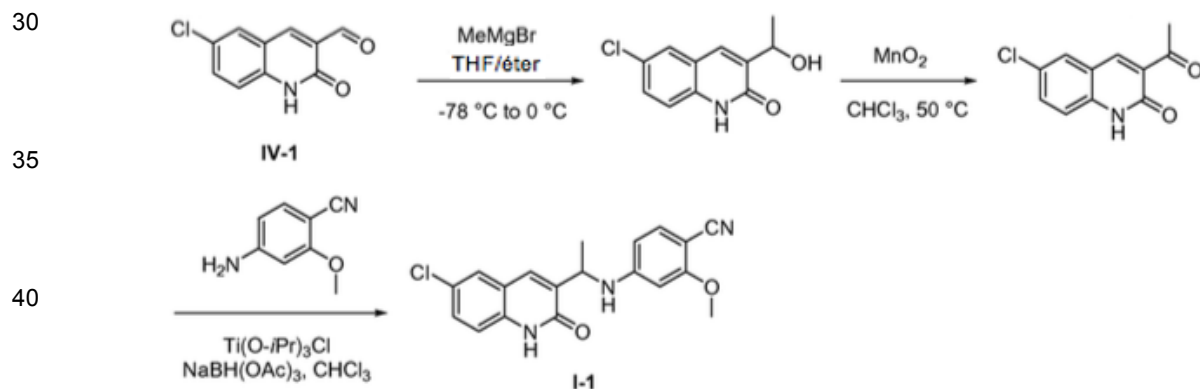
Nº de Intermedio	Nombres químicos	Estructura
5 II-1	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona	
10 II-2	(R)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona	
15 II-3	3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona	
20 II-4	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona	
25 II-5	(R)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona	
30 II-6	3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona	
35 II-7	(S)-3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona	
40 III-1	4-fluoro-2-metoxibenzonitril	
50 IV-1	6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehido	

5 IV-2	6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído	
10 IV-3	6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído	
15 IV-4	6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído	
20 IV-5	6-cloro-3-(hidroximetil)-8-metoxiquinolin-2(1H)-ona	
25 IV-6	6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído	
30 IV-7	7-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído	
35 IV-8	6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído	
40 IV-9	7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído	
45 IV-10	6,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído	

5	IV-11	6-(tert-butil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído	
10	V-1	4-amino-2-metoxibenzonitril	
15	VI-1	4-(((6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-metoxibenzonitril	
20	Nota: Todas las aminas son sales de hidrocioruro		

25 **Ejemplo 13 -- 4-(1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etilamino)-2-metoxi benzonitril (I-1)**

[0213]

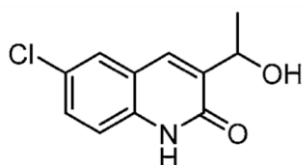


Paso 1: 6-cloro-3-(1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona.

[0214]

50

55

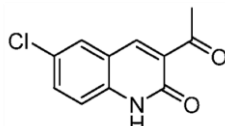


60 [0215] Una suspensión agitada de 6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (498,3 mg, 2,400 mmol) en THF (volumen: 24 ml) bajo nitrógeno se enfrió en un baño de hielo seco/acetona (aproximadamente -78°C). Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter, 2,00 ml, 6,00 mmol) (~10 minutos). La suspensión se calentó gradualmente a 0°C durante 1,5 horas, tiempo durante el cual la suspensión se convirtió gradualmente en una solución roja transparente. La solución se agitó a 0°C durante 45 minutos, luego la reacción se detuvo mediante la adición de varios ml de agua. Se agregaron agua (100 ml) y EtOAc (150 ml) y la mezcla se agitó, luego se dejó sedimentar durante la noche. La capa orgánica se evaporó a presión reducida. El material resultante (~2 g) se disolvió en MeOH, se trató con gel de sílice y se evaporó a presión reducida. El material se cromatografió por

Biotage MPLC (50 g de columna de gel de sílice, 0 a 100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 6-cloro-3-(1-hidroxi-etil)quinolin-2(1*H*)-ona (337 mg, 1,507 mmol). 63% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,89 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,84 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,48 (dd, *J* = 8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H), 5,24 (d, *J* = 4,40 Hz, 1 H), 4,84 - 4,73 (m, 1 H), 1,30 (d, *J* = 6,45 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Ta 1,85 min., M/z 224,0 [M+H]⁺.

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

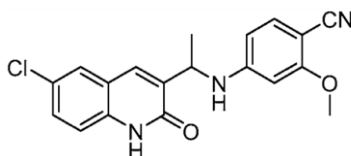
[0216]



[0217] Se agitó una suspensión de 6-cloro-3-(1-hidroxi-etil)quinolin-2(1*H*)-ona (335 mg, 1,498 mmol) y dióxido de manganeso (392 mg, 4,51 mmol) en cloroformo (15 ml) a 45° durante la noche. La temperatura se aumentó a 50°C y la reacción se continuó. A los dos días se suspendió el calentamiento. La mezcla se diluyó con MeOH (20 ml), luego se filtró a través de Celite 545 y la Celite se lavó con 1:1 de DCM-MeOH (40 ml). La torta del filtro se suspendió con DMF (50 ml), luego se filtró a través de Celite 545. El filtrado se evaporó para proporcionar 181 mg de un sólido gris. El material se mezcló con MeOH, se trató con gel de sílice y se evaporó a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g columna de gel de sílice) con MeOH del 0 al 20% en DCM para proporcionar 3-acetil-6-cloroquinolin-2(1*H*)-ona como un sólido blanquecino (136,5 mg, 0,616 mmol, 41% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,24 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H). LCMS (Método 1): Ta 2,00 min., M/z 221,88 [M+H]⁺.

Paso 3: 4-(1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etilamino)-2-metoxibenzonitril (1-1).

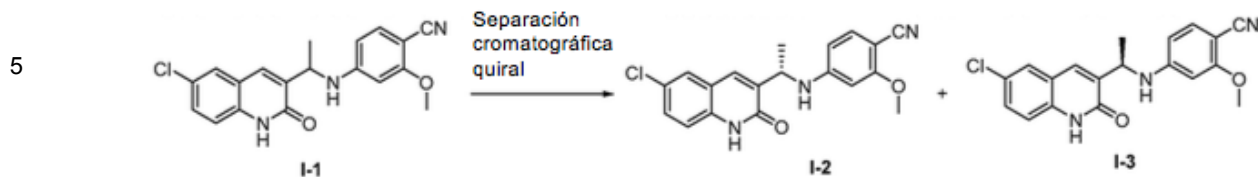
[0218]



[0219] Se colocó una mezcla de 3-acetil-6-cloroquinolin-2(1*H*)-ona (39,4 mg, 0,178 mmol) y 4-amino-2-metoxibenzonitril (27,2 mg, 0,184 mmol) bajo nitrógeno en un vial dramático. Se añadió diclorometano (1,0 ml) y la suspensión se agitó durante 10 minutos. Se añadió cloruro de triisopropoxititanio (IV) (0,09 ml, 0,377 mmol) y la suspensión se agitó durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (148,3 mg, 0,700 mmol) y la mezcla se agitó un día. La muestra se diluyó con varios ml de MeOH, se trató con gel de sílice y se evaporó a presión reducida. La muestra se cromatografió por Biotage MPLC con 0 a 20% de MeOH en DCM, con elución isocrática a 13% de MeOH. El material así obtenido se leyó en gel de sílice y se recromatografió (10 g de columna de gel de sílice) con 0 a 80% de EtOAc en hexanos, con elución isocrática a 50% de EtOAc para proporcionar 4-(1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil-amino)-2-metoxibenzonitril, **I-1** como una mezcla racémica (20,3 mg, 0,053 mmol, 29,6% de rendimiento, HPLC pureza 91. 63% a UV220). ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12,05 (s, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,15 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 6,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,82 - 4,66 (m, *J* = 6,4, 6,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS (Método 1): Ta 2.37 min., M/z 353,92 [M+H]⁺.

Ejemplos 14 -- (S)-4-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-2-metoxi benzonitril (I-2) y (R)-4-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-2-metoxibenzonitril (I-3).

[0220]



[0221] Una mezcla racémica, 4-(1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etilamino)-2-metoxi benzonitril, **I-1** (14 mg) mezcla racémica fue sometida una separación cromatográfica quiral para producir **I-2** e **I-3**>
La separación quiral de la mezcla racémica se realizó para proporcionar dos enantiómeros puros.

15 Condición de HPLC quiral:

[0222]

20

Volumen de inyección:	20 uL
Columna:	ASH
Fase móvil:	Hex: EtOH = 80: 20
Tiempo de gradiente:	20 min
Detector:	220 nm
Instrumento:	HP1100
Temperatura:	25°C

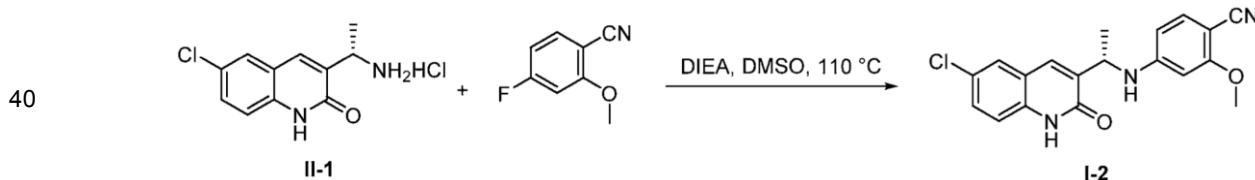
25

(**S**)-4-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-2-metoxi benzonitril (**I-2**): 1,8 mg obtenido, HPLC quiral: Ta: 10,02 min, ee: 94%.

30 (**R**)-4-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-2-metoxibenzonitril (**I-3**): 1,4 mg, HPLC quiral: Ta: 8,04 min, ee: 99.8%.

Ejemplo 15 -- un enfoque alternativo a I-2: (S)-4-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-2-metoxibenzonitril.

[0223]

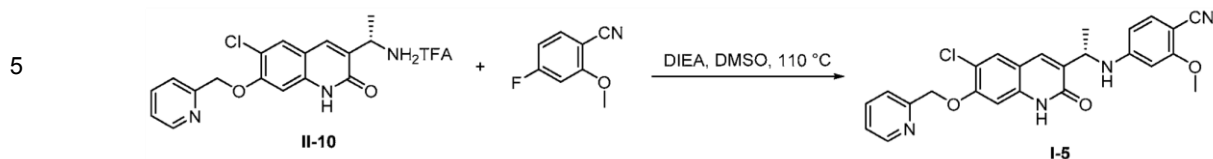


[0224] Una solución de hidrocloreto de (**S**)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1*H*)-ona **II-1** (201 mg, 0,776 mmol) y 4-fluoro-2-metoxibenzonitril (236 mg), 1,56 mmol) en DMSO (5 ml) se trató con DIEA (400 µl, 2,29 mmol) y se agitó a 110°C durante tres días. La muestra se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml), se secó y se filtró. Se añadió gel de sílice y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (gel de sílice, EtOAc al 0 a 70% en hexanos, con elución isocrática cuando se desprendieron los picos) para proporcionar una goma. El material se disolvió en DCM (10 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar 76 mg de polvo amarillo. La muestra se mezcló con MeCN (4 ml) y agua (2 ml), se congeló en un baño de hielo seco/acetona y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título 1-2 (71,1 mg, 0,193 mmol, 24,93% de rendimiento, pureza por HPLC). 96,3% a 220 nm) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,07 (s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 8,65, 1,91 Hz, 1 H), 7,35 - 7,20 (m, 3 H), 6,27 (s, 1 H), 6,06 (d, *J* = 7,90 Hz, 1 H), 4,79 - 4,65 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 1,43 (d, *J* = 6,45 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): Ta 2,37 min., M/z 354,0 [M+H]⁺.

60 **Ejemplo 16- (S)-4-((1-(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-2-metoxibenzonitril (I-5)**

65

[0225]

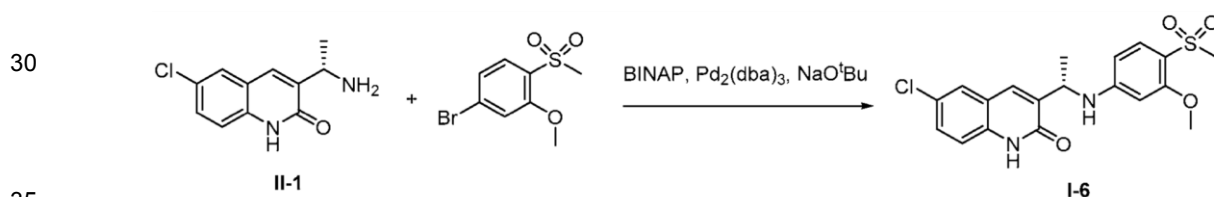


15 [0226] Una mezcla de 4-fluoro-2-metoxibenzonitril (15,9 mg, 0,105 mmol) (madera de roble) y 3-(1-aminoetil)-6-cloro-7-(piridin-2-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona hidrocloreuro (34,7 mg, 0,095 mmol) (730-06) fue tratado con DMSO (0,7 ml) y DIEA (50 μ l, 0,286 mmol). La solución se agitó a 110° dos días. Se añadió más fluorometoxibenzonitril (8,3 mg) y la solución se agitó a 110° dos días más. La solución se dejó enfriar, luego la muestra se diluyó con MeOH, se añadió gel de sílice y la muestra se evaporó a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de columna de gel de sílice) con MeOH del 0 al 10% en DCM, con elución isocrática a MeOH del 2,5%, mientras que el producto se desprendió. Las fracciones del producto se evaporaron a presión reducida para proporcionar un líquido no volátil, aparentemente DMSO. La muestra se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con agua (2 X 20 ml) y se evaporó a presión reducida para proporcionar 4,2 mg de residuo, FT00730-08-1, LCMS es consistente con 4-((1-(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-2-metoxibenzonitril **1-5** (4,4 mg, 9,55 mmol, 10,08% de rendimiento), LCMS: m/z 461 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 17- (S)-6-cloro-3-(1-((3-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)amino)etil)quinolin-2(1H)-ona (I-6)

[0227]



40 [0228] Una mezcla de hidrocloreuro de (S)-3-(1-aminoetil)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (Intermedio **II-1**, 40 mg, 0,155 mmol), 4-bromo-2-metoxi-1-(metilsulfonil)benceno (62 mg, 0,233 mmol), BINAP (13,6 mg, 0,022 mmol), Pd₂(dba)₃ (11,0 mg, 0,012 mmol) y terc-butóxido de sodio (35,7 mg, 0,371 mmol) se colocó bajo nitrógeno en un frasco de 2 dram. Se añadió tolueno (1,0 ml) con una jeringa y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. El residuo se trituró en 1 ml de MeOH. La muestra se diluyó con MeOH/DCM, se trató con gel de sílice y se evaporó a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g columna de gel de sílice) con 0 a 10% de MeOH en DCM, con elución isocrática a 2,6% de MeOH para proporcionar (S)-6-cloro-3-(1-(3-metoxi-4-(metilsulfonil)fenilamino)etil)quinolin-2(1H)-ona como un sólido amarillo **I-6** (9,1 mg, 0,021 mmol, 14% de rendimiento, LCMS pureza 96% a UV220). LCMS (Método 1): Ta 2,15 min., M/z 406,86 [M+H]⁺.

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-3, I-4 y I-6.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

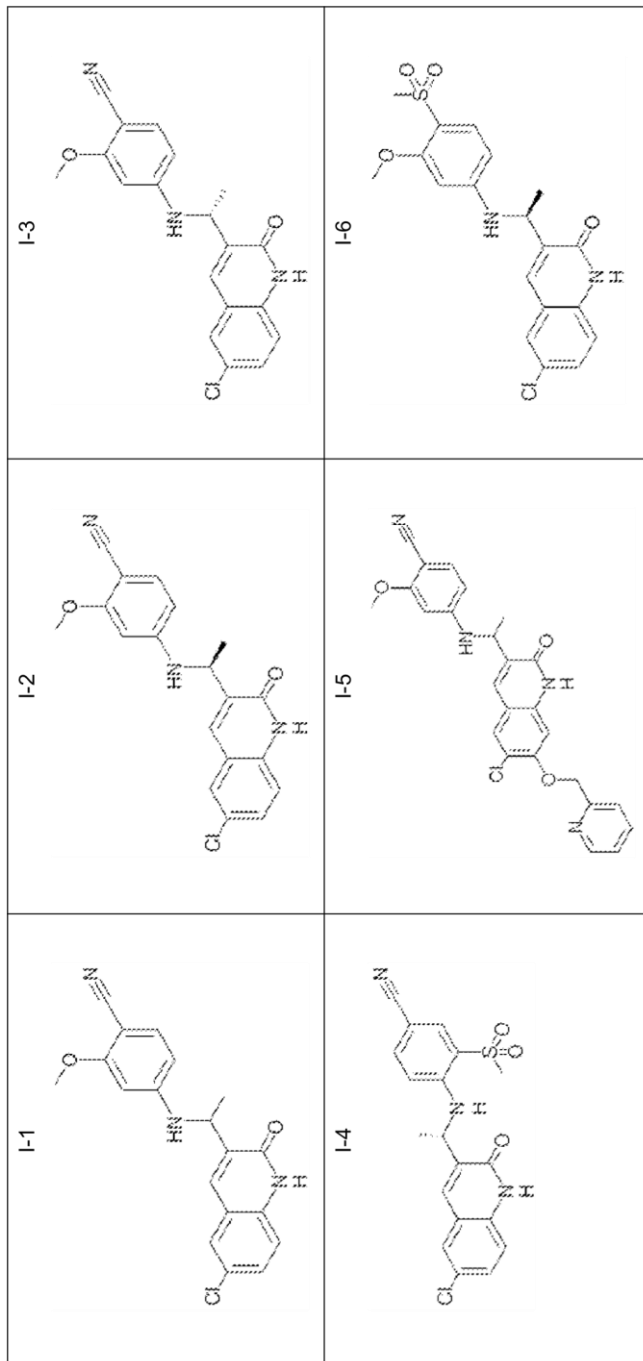
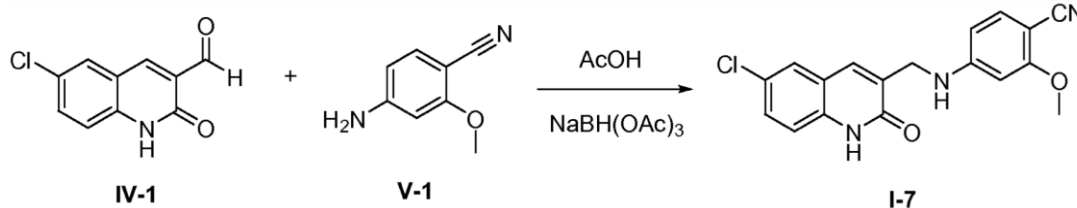


Tabla 2. Señal de LCMS y cambios químicos de RMN de cada compuesto enumerado en la Tabla 1.

Nº Comp	LCMS ^a	¹ H RMN (300 MHz) TM ppm	Nombre químico
I-1	m/z: 354,05 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,32	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm 12,05 (s, 1 H), 7,76 (d, J=7,00 Hz, 2 H), 7,50 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,36 -7,15 (m, 3 H), 6,27 (s, 1 H), 6,06 (d, J=7,60 Hz, 1 H), 4,72 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H). 1,44 (d, J=6,40 Hz, 3 H).	4-[[1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metoxibenzonitril
I-2	m/z: 354,05 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,34	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm 12,07 (s, 1 H), 7,77 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,50 (dd, J=8,65, 1,91 Hz, 1 H), 7,35 -7,20 (m, 3 H), 6,27 (s, 1 H), 6,06 (d, J=7,90 Hz, 1 H), 4,79 -4,65 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 1,43 (d, J=6,45 Hz, 3 H).	4-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metoxibenzonitril
I-3	m/z: 354,03 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,33		4-[[[(1 R)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-2-metoxibenzonitril
I-4	m/z: 402,04 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,46	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM 12,12(br, 1H), 7,95(d, J=2,05Hz, 1H), 7,89(s, 1H), 7,72-7,85 (m, 2H), 7,52-7,47(m, 1H), 7,29 (d, J=8,47Hz, 1H), 6,74 (d, J= 8,89Hz, 1H), , 4,87 (m, 1H), 3,31(s, 3H), 1,40(d, J=6,85 Hz, 3H).	4-[[[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino]-3-metanosulfonilbenzonitril
I-5	m/z: 461,17 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,38		4-([1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino)-2-metoxibenzonitril
I-6	m/z: 407,08 (M+H) ⁺ Rt (min): 1,16		6-cloro-3-[(1S)-1-[(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona

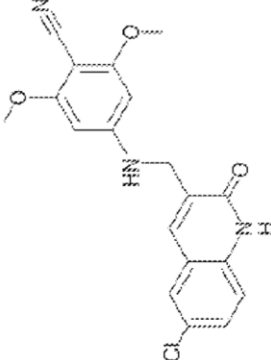
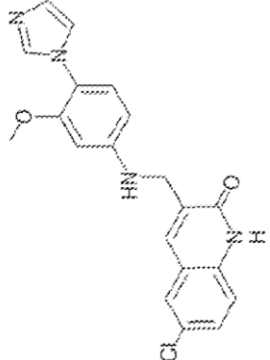
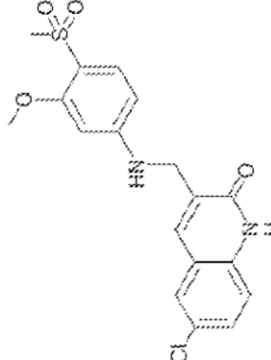
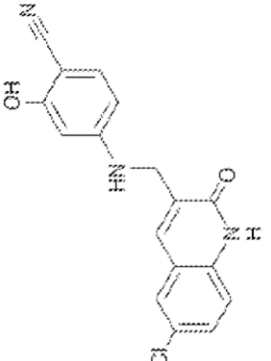
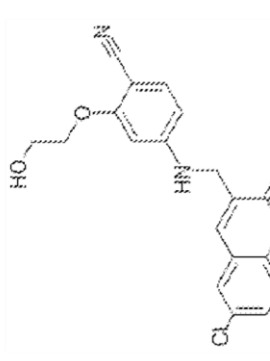
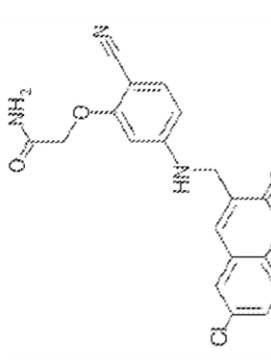
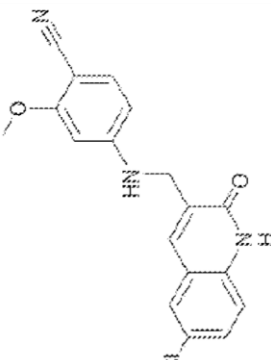
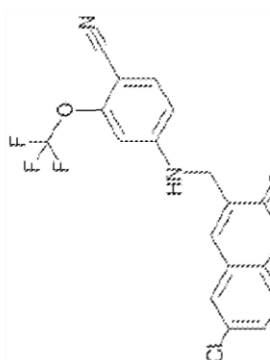
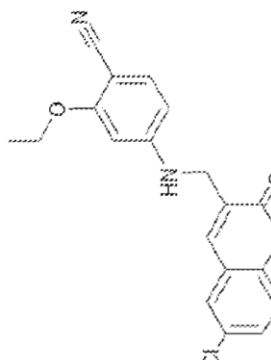
a. Datos LCMS se determinaron por *Método 4*

Ejemplo 18 -- 4-(((6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-metoxibenzonitril (I-7)**[0229]**

[0230] A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído **IV-1** (200 mg, 0,963 mmol), 4-amino-2-metoxibenzonitril (150 mg, 1,01 mmol) y AcOH (0,276 ml, 4,82 mmol) en DCE (15 ml). Finalmente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (364 mg, 1,93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LC-MS indicó solo alrededor del 50% de conversión. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con agua (x2) y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un crudo. El producto bruto se disolvió en 3 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa en Gilson, dando 34 mg de producto puro (10,4% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,11 (br s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,49 - 7,43 (m, 1 H), 7,42 - 7,33 (m, 1 H), 7,27 - 7,19 (m, 2 H), 6,14 (dd, J = 8,50, 2,05 Hz, 1 H), 6,06 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,80 - 3,72 (m, 3 H). LCMS (Método 1): Ta 2,34 min, m/z 340,00 [M+H]⁺.

Tabla 3: Los compuestos enumerados en la Tabla 3 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de I-7.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>I-9</p> 	<p>I-12</p> 	<p>I-15</p> 	<p>I-18</p>
<p>I-8</p> 	<p>I-11</p> 	<p>I-14</p> 	<p>I-17</p>
<p>I-7</p> 	<p>I-10</p> 	<p>I-13</p> 	<p>I-16</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

	<p>I-21</p>	<p>I-24</p>	<p>I-27</p>
	<p>I-20</p>	<p>I-23</p>	<p>I-26</p>
	<p>I-19</p>	<p>I-22</p>	<p>I-25</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

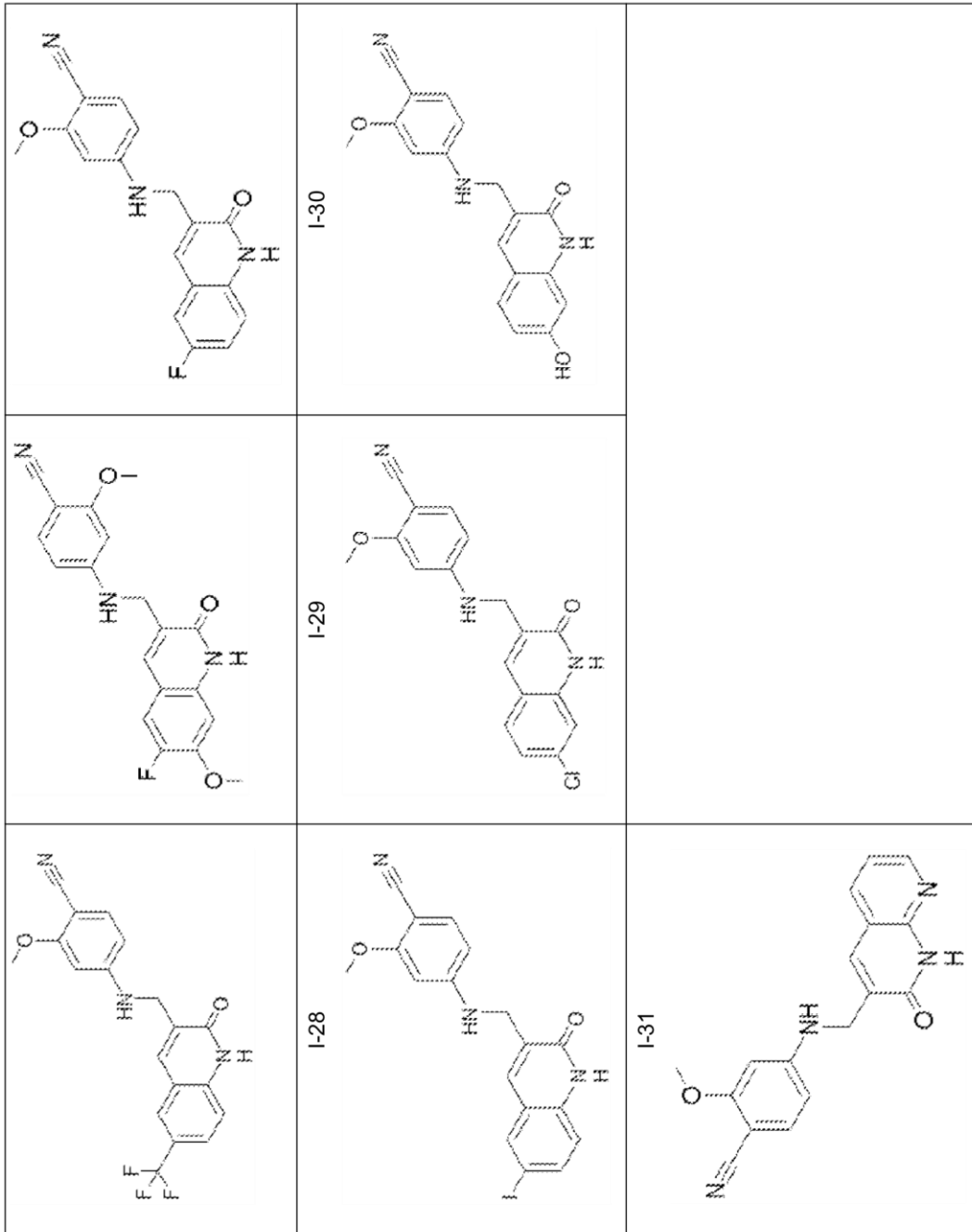


Tabla 4. Señal de LCMS y cambios químicos de RMN de cada compuesto enumerado en la Tabla 3.

Nº de comp.	LCMS ^a	¹ H RMN (300 MHz) TM ppm	Nombre químico
5	I-7 m/z: 340,03 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,32	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) TM ppm 11,11 (br s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,49-7,43 (m, 1 H), 7,42-7,33 (m, 1 H), 7,27-7,19 (m, 2 H), 6,14 (dd, J=8,50, 2,05 Hz, 1 H), 6,06 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,80-3,72 (m, 3 H).	4-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
10	I-8 m/z: 326,0533 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,17	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) TM ppm 12,01 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H), 7,74 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,44 (t, J=1,00 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,14 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 6,16-6,07 (m, 1 H), 5,99 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 4,08 (br d, J=4,98 Hz, 2 H).	4-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-hidroxi-benzonitril
15	I-9 m/z: 370,0931 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,29	¹ H RMN (300MHz, DMSO) TM ppm: 12,12 (br s, 1H), 7,83 (br d, J=14,7 Hz, 2H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (br s, 1H), 5,99 (m, 2H), 4,30 (br s, 2H), 3,79 (s, 6H).	4-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2,6-dimetoxibenzonitril
20	I-10 m/z: 394,0791 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,5	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) : TM ppm 7,85-7,75(m, 1H), 7,65-7,50((m, 3H), 7,50-7,47(m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,65-6,60((m,, 2H), 4,35(s, 2H).	4-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-(trifluorometoxi)benzonitril
25	I-11 m/z: 370,0931 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,15	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm 12,06 (s, 1 H), 7,80 (d, J=2,05 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,50 (dd, J=8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,21-7,10 (m, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 6,23 (d, J=9,10 Hz, 1 H), 4,92-4,84 (m, 1 H), 4,23 (d, J=5,90 Hz, 2 H), 4,01 (t, J=5,00 Hz, 2 H), 3,70 (m, 2 H).	4-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-(2-hidroxi-etoxi)benzonitril
30	I-12 m/z: 381,1774 (M+H) ⁺ Ta (min): 0,93	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) TM ppm 7,68 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,53 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=8,50, 2,35 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J=14,80, 8,65 Hz, 2 H), 6,29 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 6,23 (dd, J=8,21, 2,35 Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H).	6-cloro-3-[[[4-(1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
35	I-13 m/z: 354,1019 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,39	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm 12,06 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,50 (d, J=7,30 Hz, 1 H), 7,37-7,23 (m, 2 H), 7,22-7,09 (m, 1 H), 6,35-6,15 (m, 2 H), 4,23 (br d, J=4,69 Hz, 2 H), 4,04 (m, 2 H), 1,42-1,20 (m, 3 H).	4-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-hoxibenzonitril
40	I-14 m/z: 383,02 (M+H) ⁺ Ta (min): 2,16	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) TM ppm 9,51 (br s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,39-7,37 (m, 1 H), 7,14-7,07 (m, 2 H), 6,21 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 6,03 (m, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H).	2-(5-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-cianofenoxi)acetamida
45	I-15 m/z: 393,1003 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,15	RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm 12,07 (s, 1 H), 7,81 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,50 (dd, J=8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J=6,00, 6,00 Hz, 1 H), 6,37 (d, J=1,47 Hz, 1 H), 6,24 (dd, J=8,94, 1,91 Hz, 1 H), 4,24 (d, J=5,90 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H).	6-cloro-3-[[[4-metanosulfonil-3-metoxifenil]amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona
50	I-16 m/z: 363,12 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,2		3-[[[3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino]metil]-6-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona
55	I-17 m/z: 334,14 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,35		4-[[[6,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
60	I-18 m/z: 375,1597 (M+H) ⁺ Ta (min): 0,97	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,30 (br s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,30-7,20 (m, 2 H), 7,14-7,06 (m, 1 H), 6,93 (d, J=8,21 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,25-6,16 (m, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H).	3-[[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]metil]-6-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona

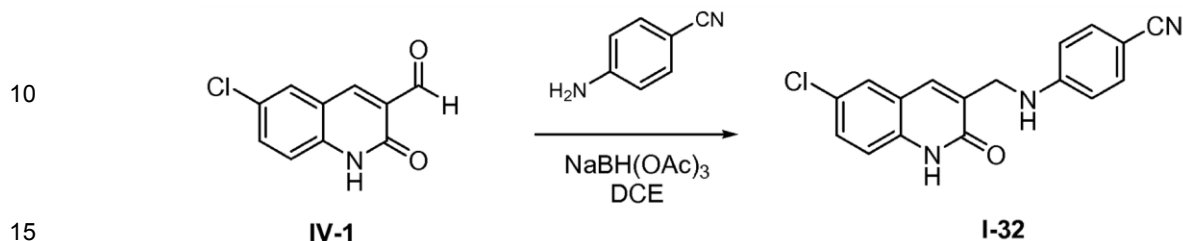
ES 2 706 888 T3

5	1-19	m/z: 425,1331 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,08		N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-3-[[[(6,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]benceno-1-sulfonamida
10	I-20	m/z: 377,13 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,26		3-[[[3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino]metil]-6,7-dimetil-1,2-dihidroquinolin-2-ona
15	I-21	370,09 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,31	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,92 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 J=5,60, (d, J=8,79 Hz, 6,95) (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 6,22 (d, J=7,90 Hz, 1 H), 4,20 (d, J=5,30 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H).	4-[[[(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
20	I-22	m/z: 363,12 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,17		3-[[[3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino]metil]-7-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona
25	I-23	m/z: 384 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,33		4-[[[(6-bromo-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
30	I-24	m/z: 362,1616 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,5	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,88 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,63-7,56 (m, 2 H), 7,37-7,26 (m, 2 H), 7,25-7,17 (m, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 6,25 (br d, J=8,21 Hz, 1 H), 4,26 (br d, J=5,86 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 1,30 (s, 9 H).	4-[[[(6-tert-butil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
35	I-25	m/z: 374,0438 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,37		2-metoxi-4-[[[2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino]benzonitril
40	I-26	m/z: 354,17 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,22	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,88 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,57 (d, J=11,73 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J=5,90, 5,90 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 6,22 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 4,20 (d, J=5,60 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H).	4-[[[(6-fluoro-7-metoxi-2-oxo-1-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
45	I-27	m/z: 324,11 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,2	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12,00 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,55 (dd, J=9,09, 2,35 Hz, 1 H), 7,42-7,25 (m, 3 H), 7,24-7,13 (m, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 6,28-6,18 (m, 1 H), 4,25 (d, J=5,00 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H).	4-[[[(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
50	I-28	m/z: 431,97 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,39	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12,03 (s, 1 H), 8,06 (m, 1 H), 7,74 (dd, J=8,65, 1,91 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,29(m,1H),7,22-7,15(m,1H),7,12(m,1H),6,32 (s, 1 H), 6,22 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 4,23 (d, J=5,90 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H).	4-[[[(6-iodo-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
55	I-29	m/z: 339,97 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,32	1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,63-7,54 (m, 1 H), 7,42-7,33 (m, 1 H), 7,26-7,17 (m, 5 H), 7,14-7,05 (m, 1 H), 6,18-6,04 (m, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 3,78-3,72 (m, 3 H).	4-[[[(7-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
60	I-30	m/z: 322,08 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,01		4-[[[(7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
65	I-31	m/z: 307,14 (M+H) ⁺ Ta (min): 0,99		2-metoxi-4-[[[2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)metil]amino]benzonitril

a. Datos LCMS se determinan por el Método 4.

Protocolo de síntesis de bibliotecas para la preparación de compuestos, 1-32 a I-56.**Ejemplo 19 - 4-(((6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)benzonitril (I-32)**

5 [0231]



20 **[0232]** Se añadió 6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído **V-1** (4,15 mg, 20 umol) como un sólido a una solución 0,2 M de 4-aminobenzonitril en DMA (165 uL, 33 umol). 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 uL, 40 umol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que el análisis de LC-MS confirmó la presencia de un producto de aminación reductiva, la mezcla se repartió entre acetato de etil (500 uL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 uL). La capa orgánica se transfirió y la capa acuosa se extrajo una vez más con acetato de etil nuevo (500 uL). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida con calor (50°C). El residuo crudo se disolvió en DMSO (500 uL) y se purificó por HPLC preparativa desencadenada en masa para dar el compuesto del título (1,0 mg, 16% de rendimiento). LCMS (Método 4): Ta 1,30 min, m/z 310,11 [M+H]⁺.

25

30

35

40

45

50

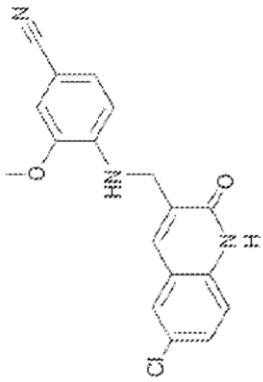
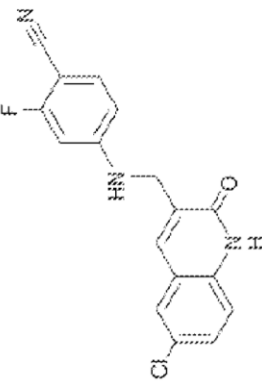
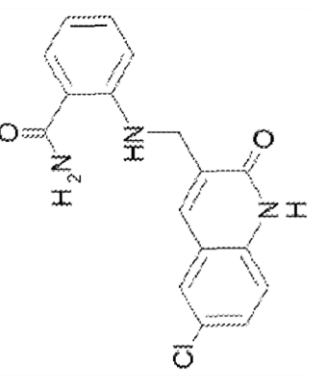
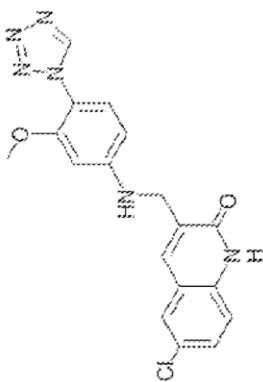
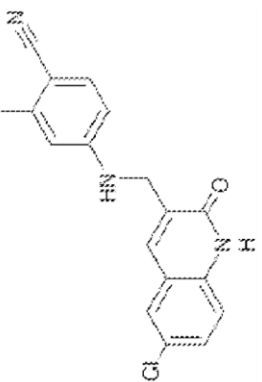
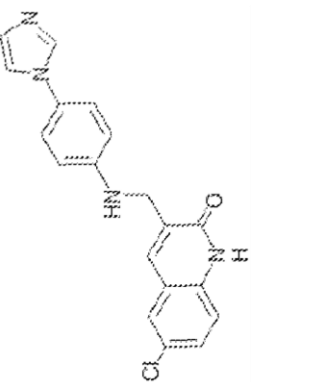
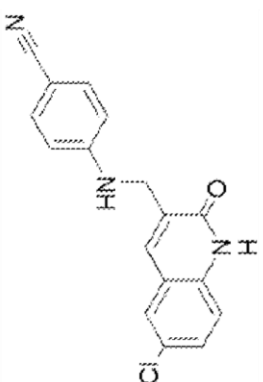
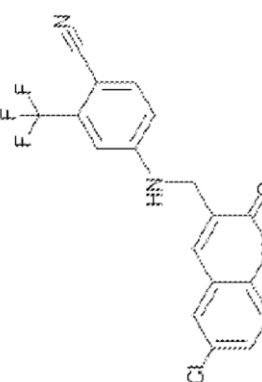
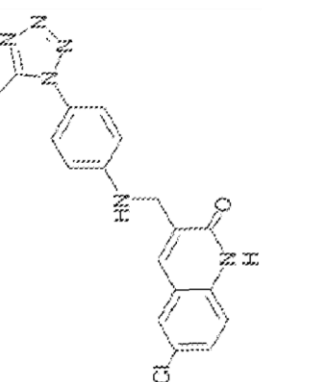
55

60

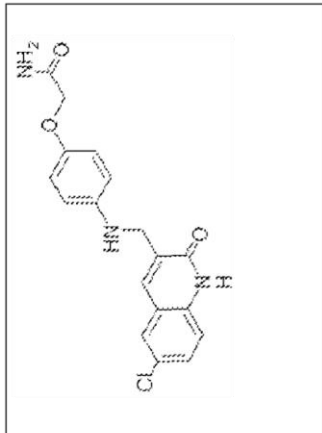
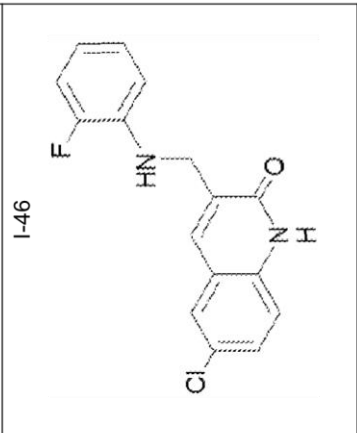
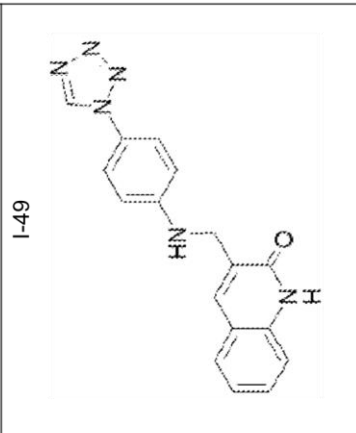
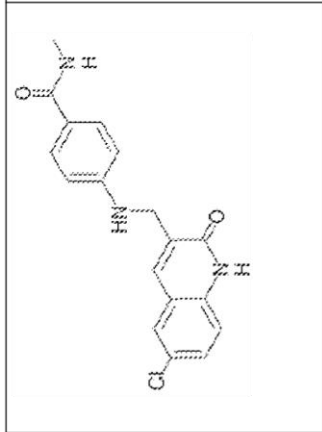
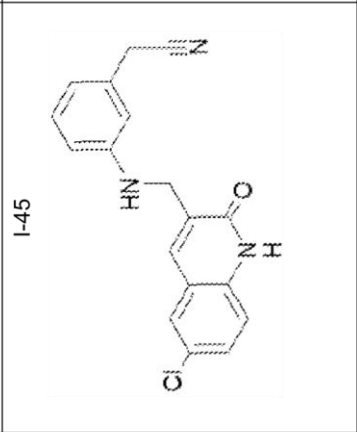
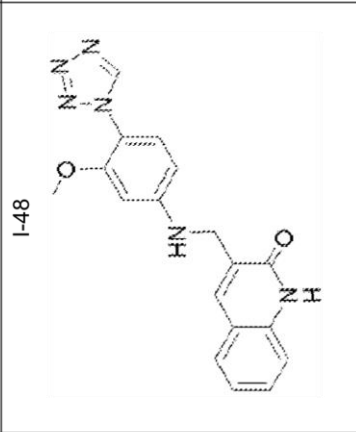
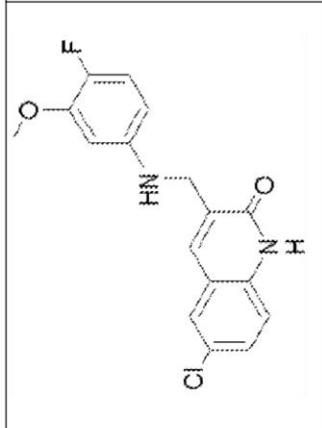
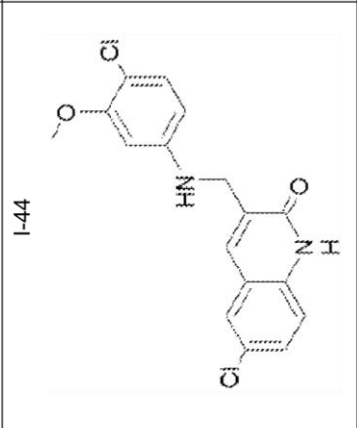
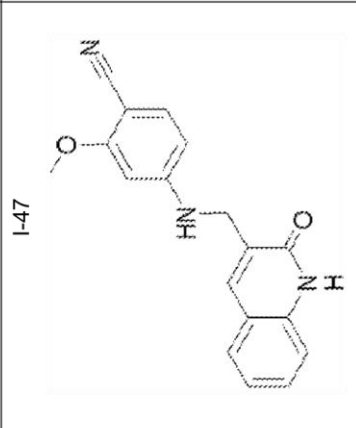
65

Tabla 5: Los compuestos enumerados en la Tabla 5 se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación de **I-32**.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>I-34</p> 	<p>I-37</p> 	<p>I-40</p> 	<p>I-43</p>
<p>I-33</p> 	<p>I-36</p> 	<p>I-39</p> 	<p>I-42</p>
<p>I-32</p> 	<p>I-35</p> 	<p>I-38</p> 	<p>I-41</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

	<p>I-46</p> 	<p>I-49</p> 	<p>I-52</p>
	<p>I-45</p> 	<p>I-48</p> 	<p>I-51</p>
<p>I-44</p> 	<p>I-47</p> 	<p>I-50</p> 	<p>I-50</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

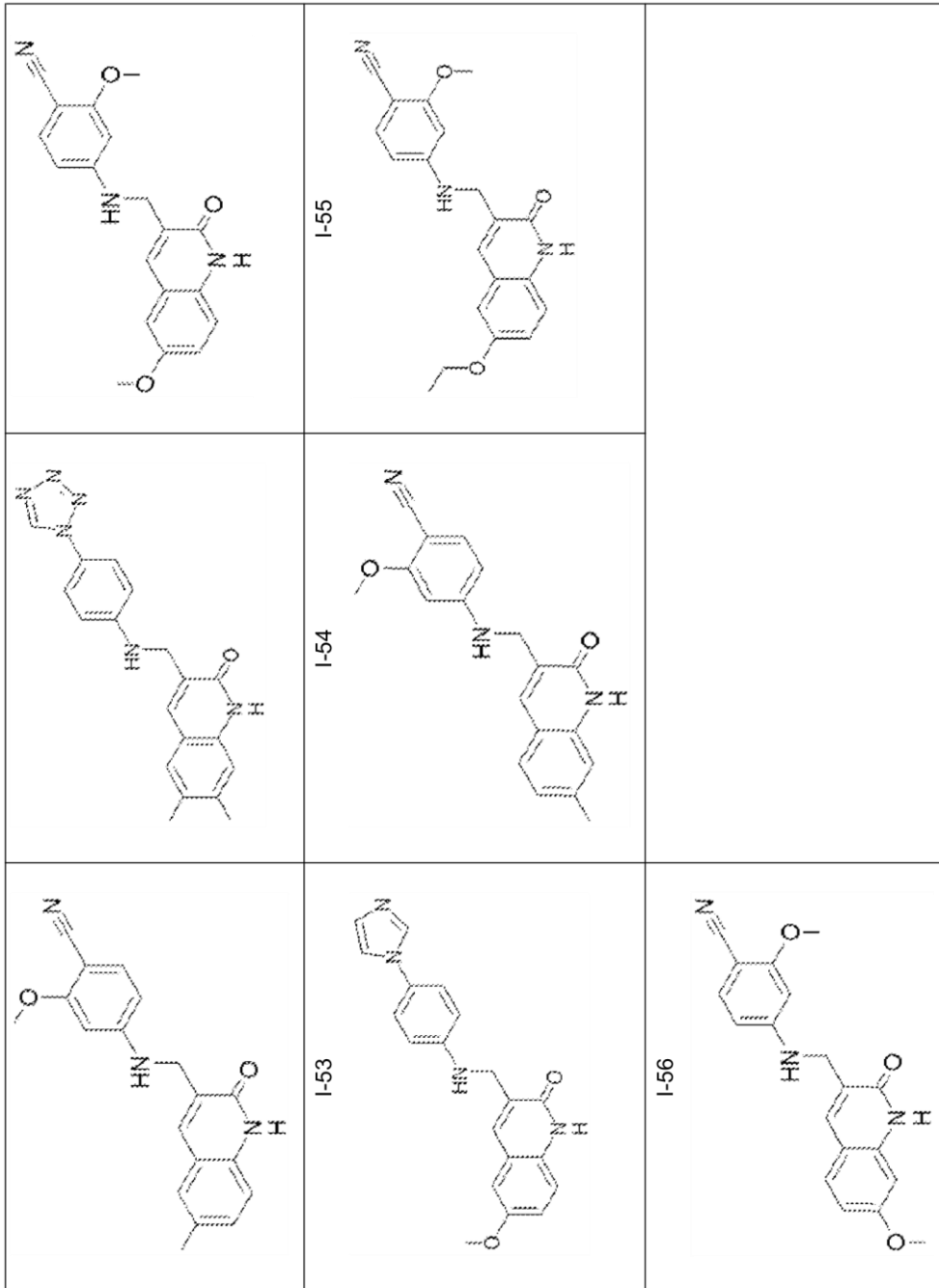
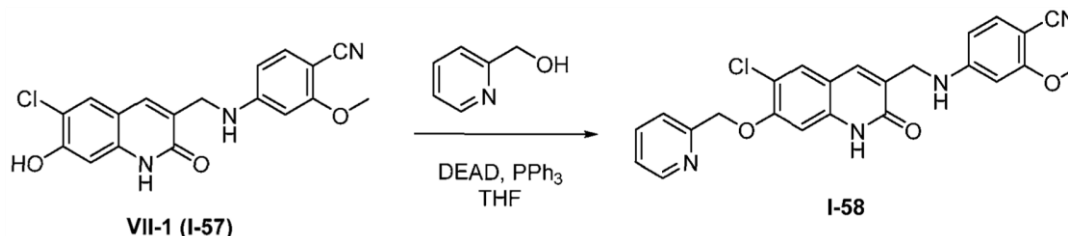


Tabla 6. Señal de LCMS y nombres químicos de cada compuesto enumerado en la Tabla 6.

Nº comp.	LCMS ^a	Nombre químico	
5	I-32	m/z: 310,12 (M+H)+ Ta (min): 1,3	4-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]benzonitril
10	I-33	m/z: 383,15 (M+H)+ Ta (min): 1,22	6-cloro-3-([3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino)metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona
	I-34	m/z: 340,06 (M+H)+ Ta (min): 1,37	4-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-3-metoxibenzonitril
15	I-35	m/z: 378,07 (M+H)+ Ta (min): 1,49	4-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-(trifluorometil)benzonitril
	I-36	m/z: 324,09 (M+H)+ Ta (min): 1,36	4-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metilbenzonitril
20	I-37	m/z: 350,07 (M+H)+ Ta (min): 1,35	4-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-fluorobenzonitril
	I-38	m/z: 367,17 (M+H)+ Ta (min): 1,17	6-cloro-3-([4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino)metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona
25	I-39	m/z: 351,12 (M+H)+ Ta (min): 0,88	6-cloro-3-([4-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino)metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona
30	I-40	m/z: 327,97 (M+H)+ Ta (min): 1,15	2-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]benzamida
	I-41	m/z: 332,97 (M+H)+ Ta (min): 1,39	6-cloro-3-([4-fluoro-3-metoxifenil]amino)metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona
35	I-42	m/z: 341,98 (M+H)+ Ta (min): 1	4-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-N-metilbenzamida
	I-43	m/z: 357,97 (M+H)+ Ta (min): 0,95	2-(4-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]fenoxi)acetamida
40	I-44	m/z: 348,92 (M+H)+ Ta (min): 1,5	6-cloro-3-([4-cloro-3-metoxifenil]amino)metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona
	I-45	m/z: 324,00 (M+H)+ Ta (min): 1,32	2-(3-[[[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]fenil) acetonitril
45	I-46	m/z: 303,11 (M+H)+ Ta (min): 1,48	6-cloro-3-([2-fluorofenil]amino)metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona
	I-47	m/z: 306,12 (M+H)+ Ta (min): 1,16	2-metoxi-4-[[[2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]benzonitril
50	I-48	m/z: 349,18 (M+H)+ Ta (min): 1,07	3-([3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino)metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona
	I-49	m/z: 319,14 (M+H)+ Ta (min): 1,02	3-([4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino)metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona
55	I-50	m/z: 320,14 (M+H)+ Ta (min): 1,26	2-metoxi-4-[[[6-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]benzonitril
60	I-51	m/z: 347,14 (M+H)+ Ta (min): 1,2	6,7-dimetil-3-([4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino)metil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona
	I-52	m/z: 336,13 (M+H)+ Ta (min): 1,16	2-metoxi-4-[[[6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]benzonitril
65	I-53	m/z: 347,22 (M+H)+ Ta (min): 0,75	3-([4-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino)metil)-6-metoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona
	I-54	m/z: 320,12 (M+H)+ Ta (min): 1,25	2-metoxi-4-[[[7-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]benzonitril
70	I-55	m/z: 350,10 (M+H)+ Ta (min): 1,25	4-[[[6-etoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-56	m/z : 336,13 (M+H)+ Ta (min): 1,2	2-metoxi-4-[[[7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]benzonitril
75	a. Datos de LCMS se determinan por el Método 4.		

Ejemplo 20 - 4-((6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril (I-58)

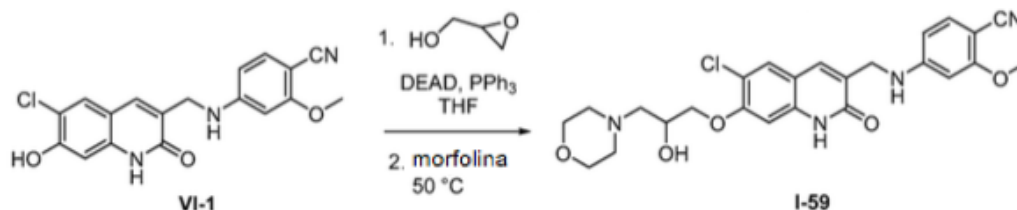
[0233]



[0234] Una solución de 4-((6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril **VI-1** (40 mg, 0,112 mmol), piridina. El 2-ilmetanol (11,6 ml, 0,120 mmol) y la trifetilfosfina (39,8 mg, 0,152 mmol) en THF (2,6 ml) se trataron con DEAD (24 ml, 0,152 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, durante el cual precipitado LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadieron MeOH, DCM y gel de sílice y la mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de columna de gel de sílice, 0 a 2,7% de MeOH en EtOAc). Las fracciones combinadas se concentraron. El residuo resultante se sonicó durante unos minutos en 5 ml de MeOH en un vial de 40 ml, luego se dejó sedimentar. El sobrenadante se eliminó con una pipeta y se desechó. La muestra se mezcló con más MeOH (5 ml) y nuevamente se dejó sedimentar, y el sobrenadante se eliminó y se desechó. La muestra se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (**I-58**) (32,1 mg, 0,072 mmol, 28% de rendimiento, HPLC de pureza >99% a 220 nm) en forma de un sólido ligeramente amarillo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 11,91 (s, 1 H), 8,67 - 8,54 (m, 1 H), 7,95 - 7,80 (m, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,56 (d, $J = 7,30$ Hz, 1 H), 7,44 - 7,34 (m, 1 H), 7,29 (d, $J = 9,10$ Hz, 1 H), 7,22 - 7,13 (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), 4,26 - 4,10 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H). LCMS (Método 4): Ta 1,37 min., M/z 447,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21 - 4-((6-cloro-7-(2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)-2-oxo-1,2-dihidro quinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril (I-59)

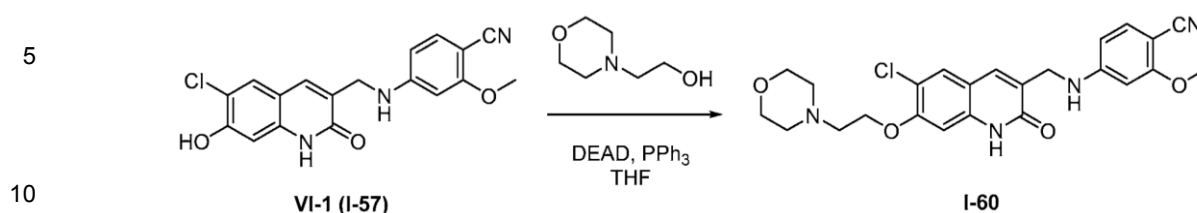
[0235]



[0236] Una solución de 4-((6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril **VI-1** (99,8 mg, 0,281 mmol) y trifetilfosfina (81,8 mg, 0,312 mmol) en THF (6,5 ml) se trató con DEAD (50,0 μl , 0,316 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió glicidol (20,7 ml, 0,310 mmol) y la solución se agitó durante la noche. Se añadió morfolina (28,0 μl , 0,321 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, luego se agitó a 50°C durante la noche. LCMS mostró un progreso lento. Se añadió más morfolina (20,0 ml) y la solución se agitó a 50°C durante 4,5 días. La solución se trató con gel de sílice y se concentró a presión reducida. El material se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de columna de gel de sílice) con MeOH del 0 al 10% en DCM, con elución isocrática cuando los picos se desprendieron. El material así obtenido se leyó en gel de sílice y se recromatografió con 0 a 32% de B en DCM, donde B = 20% (amoníaco 7M en MeOH) en DCM, para proporcionar el compuesto del título (**I-59**) (54,1 mg, 0,099 mmol), 35% de rendimiento, HPLC pureza 90% a 220 nm). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,88 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,50$ Hz, 1 H), 7,16 (dd, $J = 5,70, 5,70$ Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 6,22 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 4,99 (d, $J = 4,40$ Hz, 1 H), 4,19 (br d, $J = 5,60$ Hz, 2 H), 3,89 - 4,11 (m, 4 H), 3,78 (s, 3 H), 3,55 (m, 4 H), 2,53 - 2,60 (m, 2 H), 2,35 - 2,47 (m, 3 H). LCMS (Método 4): Ta 0,91 min., M/z 499,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22 -- 4-((6-cloro-7-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil amino)-2-metoxi-benzonitril (1-60)

[0237]



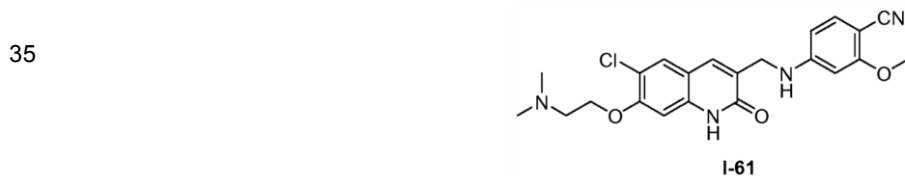
15 **[0238]** Una solución de 4-((6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril **VI-1** (70,6 mg, 0,198 mmol), trifetilfosfina (78,5 mg, 0,299 mmoles) y 2-morfolinoetanol (26,2 ml, 0,216 mmol) en THF (4,5 ml) se trató con DEAD (46,8 ml, 0,296 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice y la mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de columna de gel de sílice, 0 a 10% de MeOH en DCM, con elución isocrática a 6% de MeOH). El material así obtenido se leyó en gel de sílice y se recromatografió con 0 a 100% de B en DCM, donde B = 20% (amoníaco 7M en metanol) en DCM, con elución isocrática cuando se produjeron picos para proporcionar el compuesto del título (1-60) (48,5 mg, 0,103 mmol, 52% de rendimiento, HPLC pureza 91% a 220 nm) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 11,91 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,50$ Hz, 1 H), 7,16 (dd, $J = 6,00, 6,00$ Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 6,22 (m, 1 H), 4,20 (m, $J = 5,00$ Hz, 4 H), 3,78 (s, 3 H), 3,65-3,51 (m, 4 H), 2,77 (br s, 2 H). LCMS (Método 4): Ta 0,94 min., M/z 469,1 [M+H] $^+$.

20

25

Ejemplo 23 -- 4-(((6-cloro-7-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-metoxibenzonitril (I -61)

[0239]

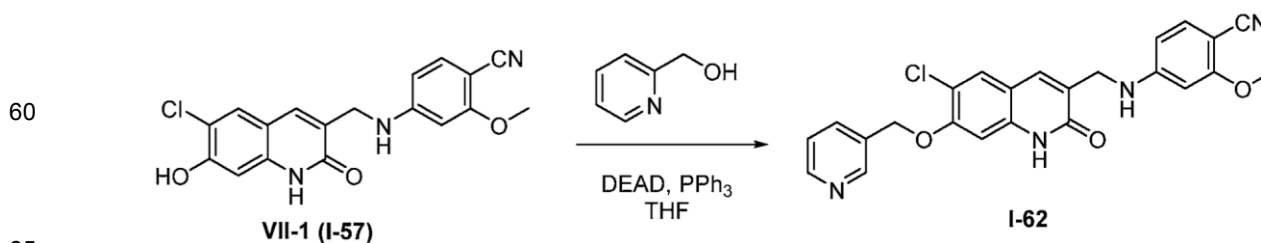


45 **[0240]** El compuesto del título (**1-61**) se preparó usando un método similar al descrito para la preparación de **1-60**, excepto que se usa 2-(dimetilamino)etanol (35 mg, 42% de rendimiento), ^1H RMN (300 MHz), DMSO- d_6): δ ppm 11,90 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,50$ Hz, 1 H), 7,16 (dd, $J = 6,00, 6,00$ Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 6,22 (d, $J = 8,50$ Hz, 1 H), 4,19 (d, $J = 5,60$ Hz, 2 H), 4,13 (dd, $J = 5,60$ Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,71 (dd, $J = 5,40$ Hz, 2 H), 2,25 (s, 6 H). LCMS (Método 4): Ta 0,91 min., M/z 427,2 [M+H] $^+$.

Protocolo para la biblioteca Mitsunobu

50 **Ejemplo 24 -- 4-(((6-cloro-2-oxo-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-metoxi-benzonitril (I-62)**

[0241]



5 [0242] En un vial de 1,5 ml se combinan 4-((6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-metoxibenzonitril **VI-1** (150 μ l, 0,030 mmol), piridin-3-ilmetanol (165 μ l, 0,033 mmol) y trifenilfosfina (180 μ l, 0,036 mmol) en THF fresco y seco para dar una solución de color amarillo claro. El vial se lavó con N_2 . Se añadió (E)-diisopropil diazeno-1,2-dicarboxilato (180 μ l, 0,036 mmol) en THF fresco. El vial se tapó rápidamente y se calentó durante 2 horas a 50°C. La LCMS muestra que se ha consumido la trifenilfosfina pero todavía hay **VI-1** sin reaccionar presente. Se añadieron más trifenilfosfina (180 μ l, 0,036 mmol) y (E)-diisopropil diazeno-1,2-dicarboxilato (180 μ l, 0,036 mmol) en THF fresco. El vial se lavó con N_2 y se tapó. La reacción se calentó durante la noche a 50°C. LCMS mostró que el **VI-1** ha sido consumido. La reacción se secó bajo N_2 . El residuo se repartió entre 0,5 μ l de 1N NaOH y 0,5 μ l de EtOAc. El EtOAc se separó y se combinó con un segundo extracto. Los extractos se secaron bajo N_2 . El residuo se disolvió en 500 μ L de DMSO y se sometió a purificación por HPLC preparada desencadenada en masa. Esto produjo el producto deseado (**1-62**) (3,7 mg, 28% de rendimiento). LCMS (Método 4): Ta 1,24 min, m/z 447,05 [M+H]⁺.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5

Tabla 7: Los compuestos enumerados en la Tabla 7 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de **I-58-I-60** y **I-62**.

10

15

20

25

30

35

40

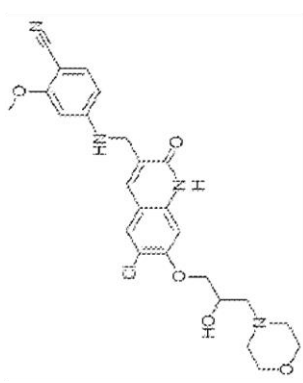
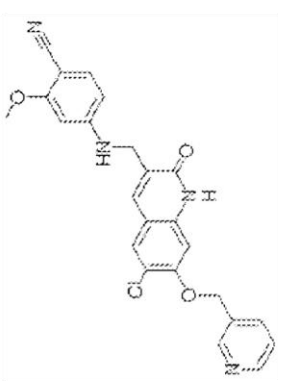
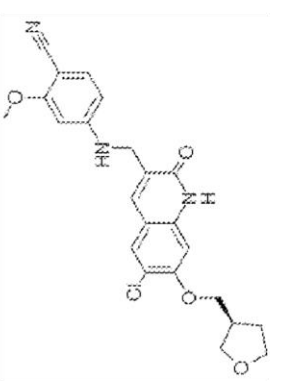
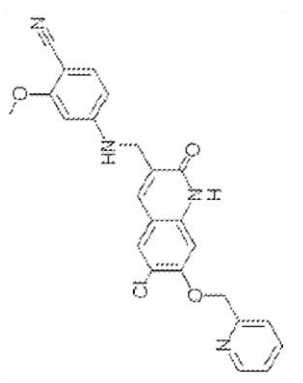
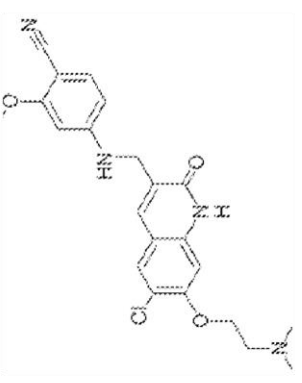
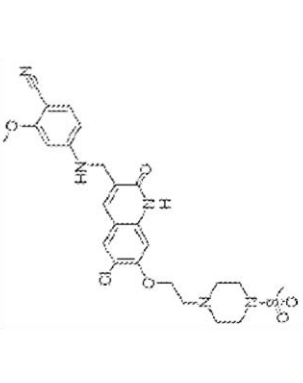
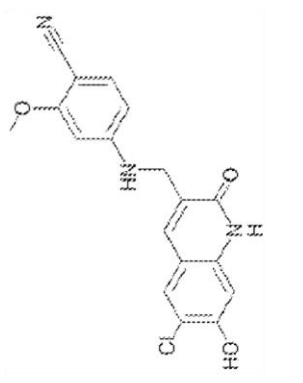
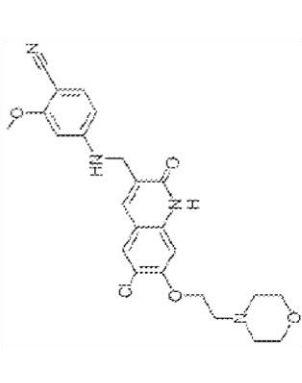
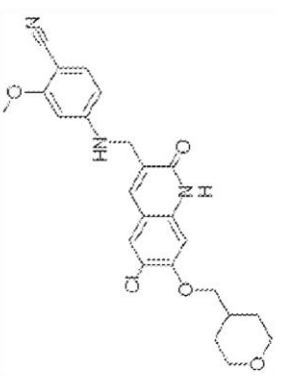
45

50

55

60

65

<p>I-59</p> 	<p>I-62</p> 	<p>I-65</p> 	<p>I-68</p>
<p>I-58</p> 	<p>I-61</p> 	<p>I-64</p> 	<p>I-67</p>
<p>I-57</p> 	<p>I-60</p> 	<p>I-63</p> 	<p>I-66</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

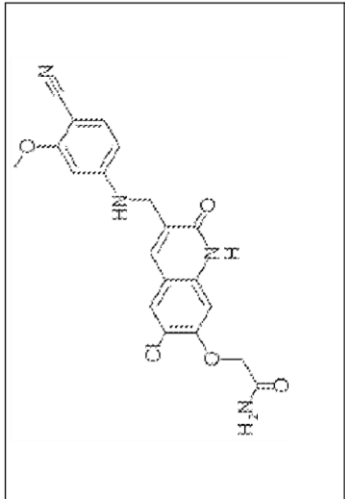
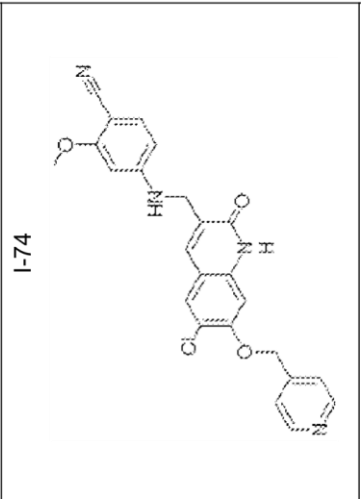
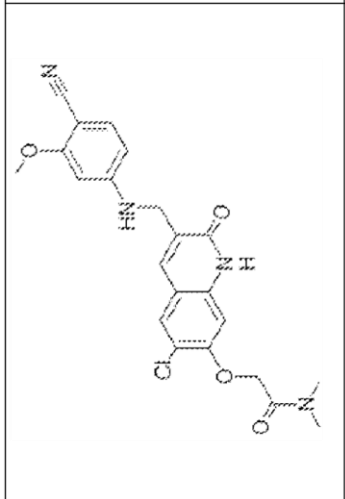
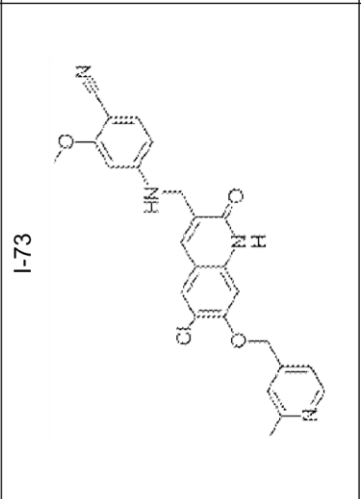
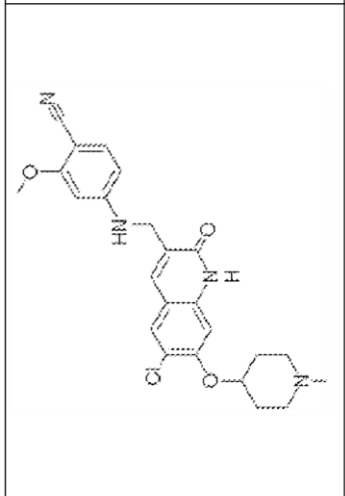
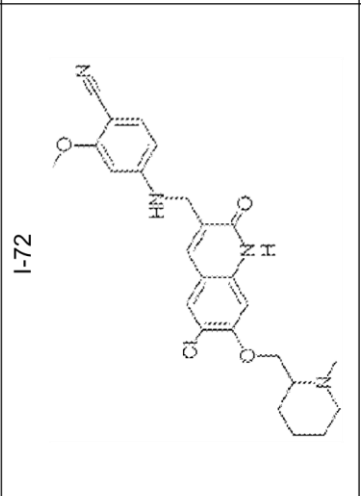
45

50

55

60

65

	<p>I-71</p>		<p>I-77</p>
	<p>I-70</p>		<p>I-76</p>
	<p>I-69</p>		<p>I-75</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

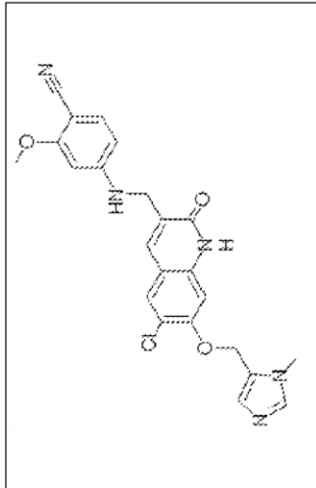
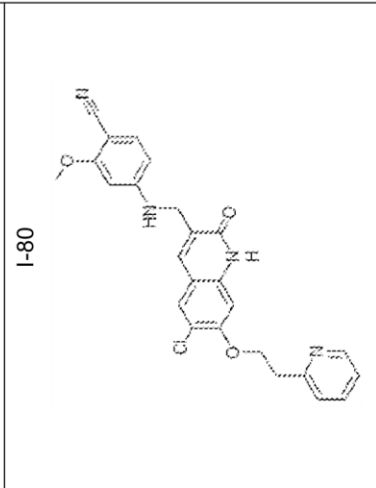
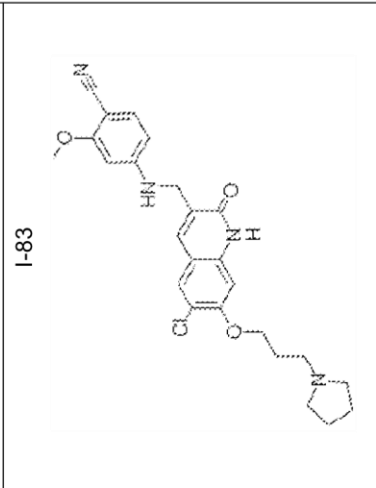
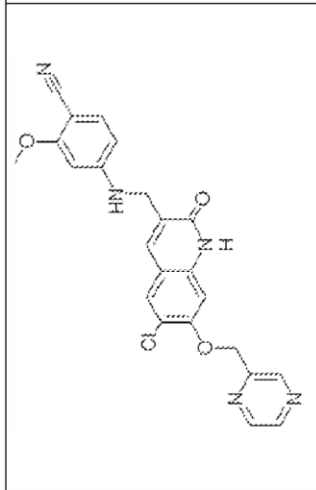
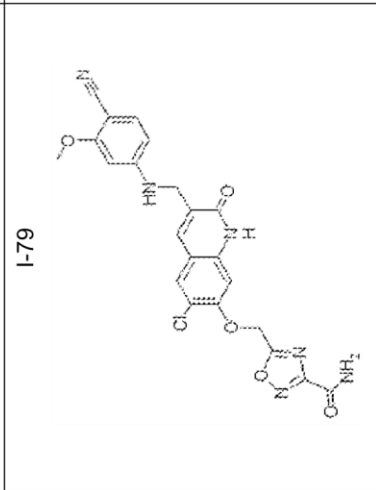
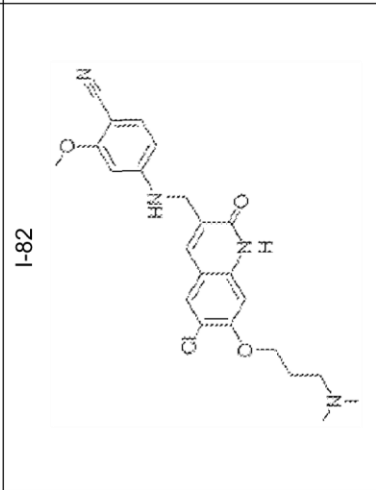
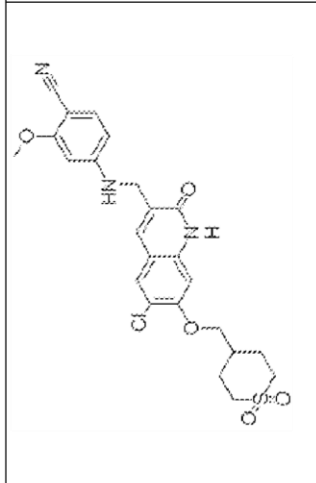
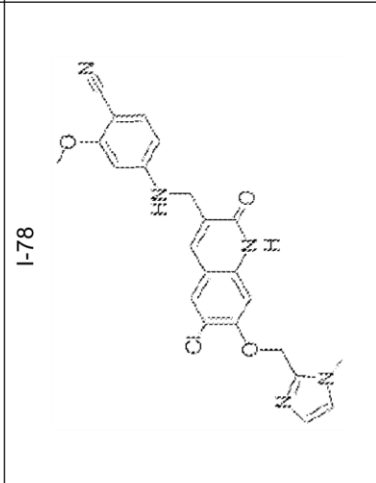
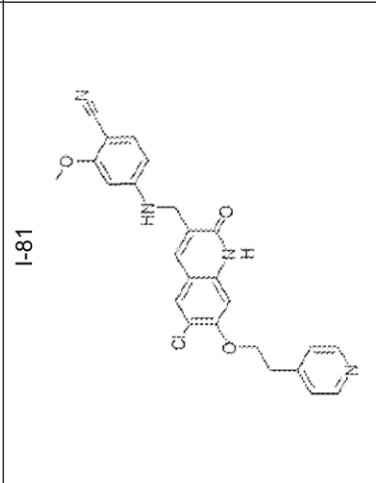
45

50

55

60

65

	<p>I-80</p> 	<p>I-83</p> 	<p>I-86</p>
	<p>I-79</p> 	<p>I-82</p> 	<p>I-85</p>
	<p>I-78</p> 	<p>I-81</p> 	<p>I-84</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

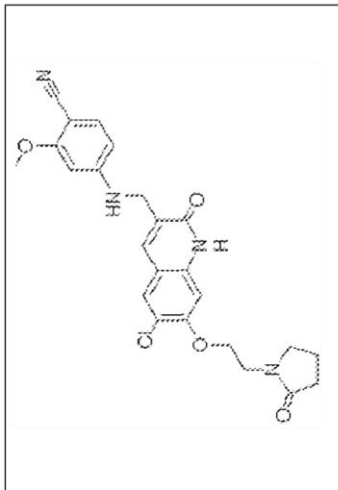
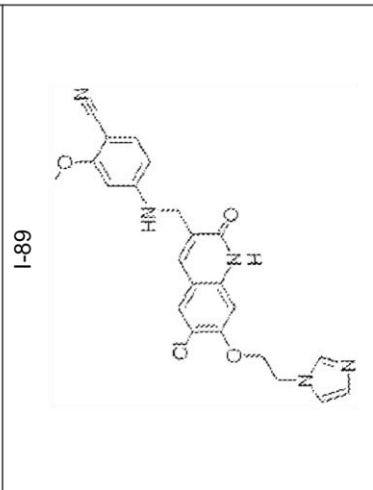
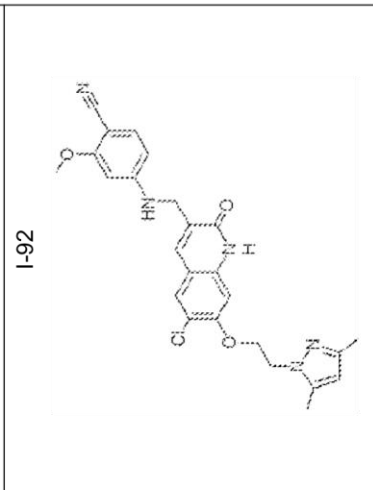
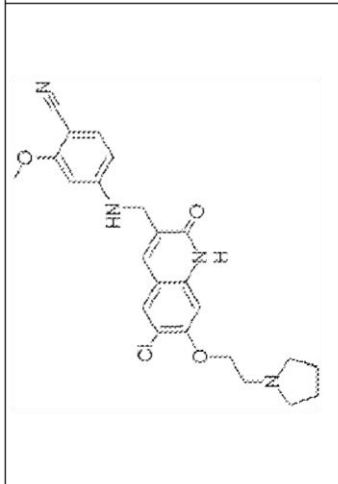
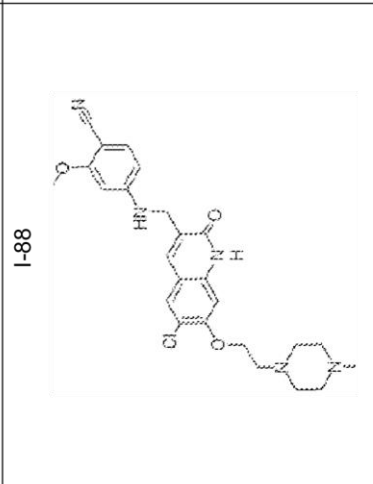
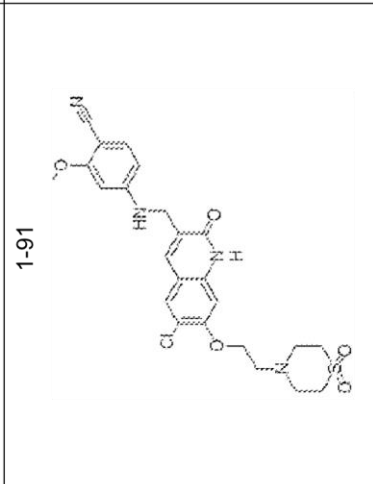
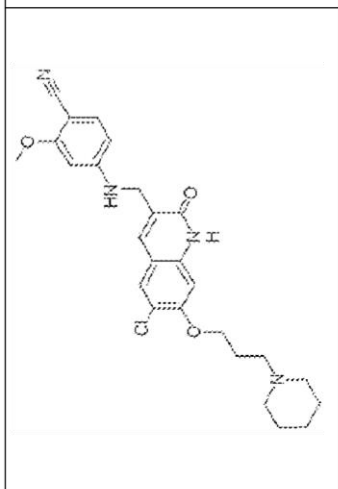
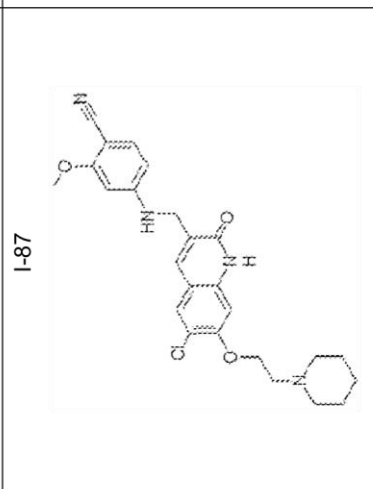
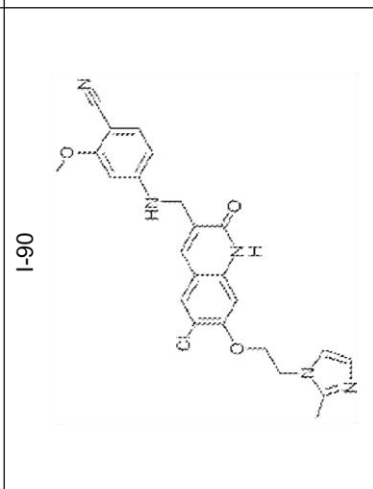
	<p>I-89</p> 	<p>I-92</p> 	
	<p>I-88</p> 	<p>I-91</p> 	<p>I-94</p>
	<p>I-87</p> 	<p>I-90</p> 	<p>I-93</p>

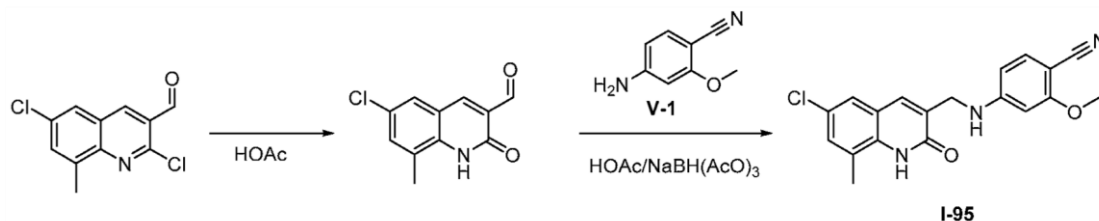
Tabla 8. Señal de LCMS y nombres químicos de cada compuesto enumerado en la Tabla 7

Nº de comp	LCMS ^a	Nombre químico	
5	I-57	m/z: 356,09 (M+H) + Ta (min): 1,17	4-[(6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-58	m/z: 447,07 (M+H) + Ta (min): 1,37	4-[(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
10	I-59	m/z: 499,16 (M+H) + Ta (min): 0,91	4-[(6-cloro-7-[2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-60	m/z: 469,12 (M+H) + Ta (min): 0,94	4-[(6-cloro-7-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-61	m/z: 427,15 (M+H) + Ta (min): 0,91	4-[(6-cloro-7-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
15	I-62	m/z: 447,05 (M+H) + Ta (min): 1,23	4-[(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-63	m/z: 454,09 (M+H) + Ta (min): 1,42	4-[(6-cloro-7-(oxan-4-ilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
20	I-64	m/z: 546,07 (M+H) + Ta (min): 1,05	4-[(6-cloro-7-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-65	m/z: 440,11 (M+H) + Ta (min): 1,36	4-[(6-cloro-2-oxo-7-[(3S)-oxolan-3-ilmetoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
25	I-66	m/z: 453,14 (M+H) + Ta (min): 0,97	4-[(6-cloro-7-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-67	m/z: 441,12 (M+H) + Ta (min): 1,16	2-[(6-cloro-3-[(4-ciano-3-metoxifenil)amino]metil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi]-N,N-dimetilacetamida
	I-68	m/z: 413,09 (M+H) + Ta (min): 1,09	2-[(6-cloro-3-[(4-ciano-3-metoxifenil)amino]metil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi]acetamida
30	I-69	m/z: 483,13 (M+H) + Ta (min): 1,17	4-[(6-cloro-7-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-70	m/z: 464,03 (M+H) + Ta (min): 1,32	4-[(6-cloro-7-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
35	I-71	m/z: 446,02 (M+H) + Ta (min): 1,6	4-[(7-(benziloxi)-6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-72	m/z: 467,10 (M+H) + Ta (min): 0,98	4-[(6-cloro-7-[(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-73	m/z: 461,12 (M+H) + Ta (min): 1,04	4-[(6-cloro-7-2-metilpiridin-4-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
40	I-74	m/z: 447,08 (M+H) + Ta (min): 1,13	4-[(6-cloro-2-oxo-7-(piridin-4-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-75	m/z: 502,03 (M+H) + Ta (min): 1,25	4-[(6-cloro-7-[(1,1-dioxo-1,6-tian-4-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
45	I-76	m/z: 447,97 (M+H) + Ta (min): 1,22	4-[(6-cloro-2-oxo-7-(pirazin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-77	m/z: 450,08 (M+H) + Ta (min): 0,98	4-[(6-cloro-7-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
50	I-78	m/z: 450,08 (M+H) + Ta (min): 1,03	4-[(6-cloro-7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-79	m/z: 480,99 (M+H) + Ta (min): 1,14	5-[(6-cloro-3-[(4-ciano-3-metoxifenil)amino]metil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida
	I-80	m/z: 461,03 (M+H) + Ta (min): 1,21	4-[(6-cloro-2-oxo-7-[2-(piridin-2-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
55	I-81	m/z: 461,13 (M+H) + Ta (min): 1,18	4-[(6-cloro-2-oxo-7-[2-(piridin-4-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-82	m/z: 441,10 (M+H) + Ta (min): 0,96	4-[(6-cloro-7-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
60	I-83	m/z: 467,17 (M+H) + Ta (min): 1,01	4-[(6-cloro-2-oxo-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-84	m/z: 481,16 (M+H) + Ta (min): 1,05	4-[(6-cloro-2-oxo-7-[3-(piperidin-1-il)propoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
65	I-85	m/z: 453,13 (M+H) + Ta (min): 0,98	4-[(6-cloro-2-oxo-7-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril

5	I-86	m/z: 467,04 (M+H) + Ta (min): 1,24	4-[[{(6-cloro-2-oxo-7-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-87	m/z: 467,14 (M+H) + Ta (min): 1,03	4-[[{(6-cloro-2-7-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-88	m/z: 482,16 (M+H) + Ta (min): 0,95	4-[[{(6-cloro-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
10	I-89	m/z: 450,11 (M+H) + Ta (min): 0,94	4-[[{(6-cloro-7-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-90	m/z: 464,13 (M+H) + Ta (min): 0,96	4-[[{(6-cloro-7-[2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
15	I-91	m/z: 517,04 (M+H) + Ta (min): 1,2	4-[[{(6-cloro-7-[2-(1,1-dioxo-1,4-tiomorfolin-4-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-92	m/z: 478,12 (M+H) + Ta (min): 1,42	4-[[{(6-cloro-7-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
	I-93	m/z: 428,11 (M+H) + Ta (min): 1,42	4-[[{(6-cloro-7-(2-etoxietoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino)-2-metoxibenzonitril
20	I-94	m/z: 453,13 (M+H) + Ta (min): 0,96	4-[[{(6-cloro-7-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
a. Datos LCMS se determinan por <i>Método 4</i>			

Ejemplo 25 -- 4-((6-cloro-8-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril (I-95)

[0243]



Paso 1: 6-cloro-8-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído

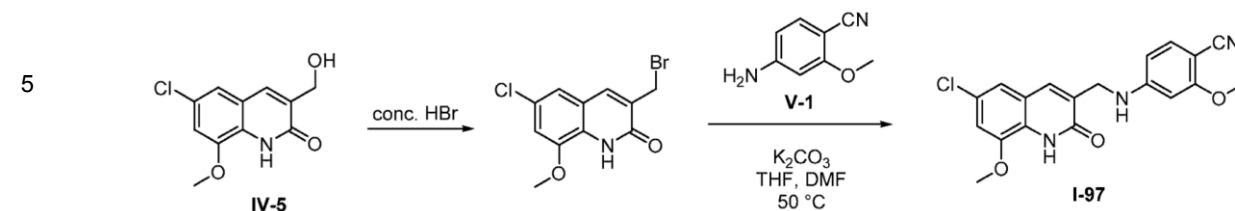
[0244] Una suspensión de 2,6-dicloro-8-metilquinolina-3-carbaldehído (0,25 g, 1,041 mmol) en AcOH (10,41 ml) se calentó a 110°C durante 3 horas y luego a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. El precipitado amarillo se separó por filtración y se lavó con agua para dar 6-cloro-8-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (0,152 g, 0,686 mmol, 65,9% de rendimiento). El material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: 4-(((6-cloro-8-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)-2-metoxi benzonitril (I-95)

[0245] A una mezcla de 6-cloro-8-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (0,152 g, 0,686 mmol) y se añadió ácido acético (0,196 ml, 3,43 mmol) en DCM (12,25 ml) triacetoxiborohidruro de sodio (0,189 g, 0,892 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y el producto se extrajo en EtOAc (3x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. El material bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (20 ml/min, gradiente de 10 min AcCN a 15% - 85%, HCO₂H al 0,01% en una columna XTerra Prep MS C18 OBD de 5 μm, 19x100 mm) para obtener 4-((6-cloro-8-metil-2-oxo-1,2-dihidro quinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril (I-95) (7,3 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 3,0%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,24 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,50 Hz, 1 H), 7,23 - 7,14 (m, 1 H), 6,30 (br d, J = 1,47 Hz, 1 H), 6,26 - 6,15 (m, 1 H), 4,26 - 4,20 (m, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,40 (s, 3 H). Ta 1,42 min, m/z 354,10 [M+H]⁺.

Ejemplo 26 -- 4-((6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril (I-97)

[0246]

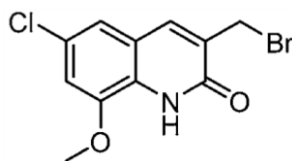


Paso 1: 3-(bromometil)-6-cloro-8-metoxiquinolin-2(1H)-ona.

[0247]

15

20



25

[0248] Se trató 6-cloro-3-(hidroximetil)-8-metoxiquinolin-2(1H)-ona **IV-5** (239,3 mg, 0,999 mmol) con ácido bromhídrico al 48% (10,0 ml, 87 mmol) y se agitó a 100°C, dando como resultado la precipitación. La LCMS a los 40 minutos mostró una relación de 85:15 de producto a material de partida. A las 1,5 horas, la reacción se dejó enfriar. La mezcla se vertió en agua (150 ml). El precipitado de color canela se recogió en un embudo Buchner y se lavó con agua (250 ml). La torta del filtro se suspendió en unos pocos mililitros de heptano, luego el heptano se eliminó por evaporación a presión reducida para proporcionar 3-(bromometil)-6-cloro-8-metoxiquinolin-2(1H)-ona, contaminada con ~ 10% material de partida de alcohol. El material se secó adicionalmente mediante la adición de EtOAc y heptano y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido de color crema (285,6 mg, 0,944 mmol, 86% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,39 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,38 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H). LCMS (Método 1): Ta 2,40 min., M/z 303,8 [M+H]⁺.

30

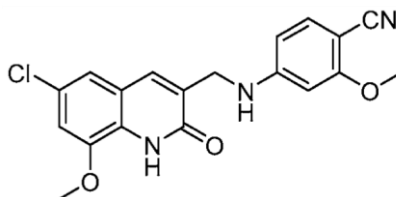
35

Paso 2: 4-((6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril (**I-97**).

[0249]

40

45



50

[0250] Una suspensión de 3-(bromometil)-6-cloro-8-metoxiquinolin-2(1H)-ona (38,9 mg, 0,129 mmol), 4-amino-2-metoxibenzonitril (21 mg, 0,142 mmol), y K₂CO₃ (35 mg, 0,253 mmol) en THF (1,5 ml) se agitó a 50°C durante 2,5 horas, durante lo cual la mayor parte del material se disolvió. La LCMS a los 45 minutos no mostró reacción. El disolvente se evaporó a presión reducida, luego se reemplazó con DMF (1,5 ml). La reacción se agitó a 50°C durante la noche. La LCMS mostró la formación del producto y el consumo completo del material de partida de bromuro. El disolvente se evaporó a presión reducida a 60°C. El residuo se disolvió fácilmente en unos pocos ml de DCM/MeOH, a excepción de algunos materiales residuales que parecían ser sales inorgánicas. La solución se retiró del sólido con una pipeta, 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 100% de EtOAc en hexanos, con elución isocrática a 93% de EtOAc para proporcionar el compuesto del título (**I-97**) (19,3 mg, 0,051 mmol, 39,8% de rendimiento, HPLC pureza >99% a 220 nm) como un sólido ligeramente amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,30 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,37 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H), 7,23 - 7,15 (m, 2 H), 6,32 (m, 1 H), 6,27 - 6,19 (m, 1 H), 4,24 (d, *J* = 5,90 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H). LCMS (Método 4): Ta 1,37 min., m/z 370,0 [M+H]⁺.

55

60

65 **Ejemplo 27 -- 4-((6-cloro-8-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil amino)-2-metoxi-benzonitril (**I-99**)**

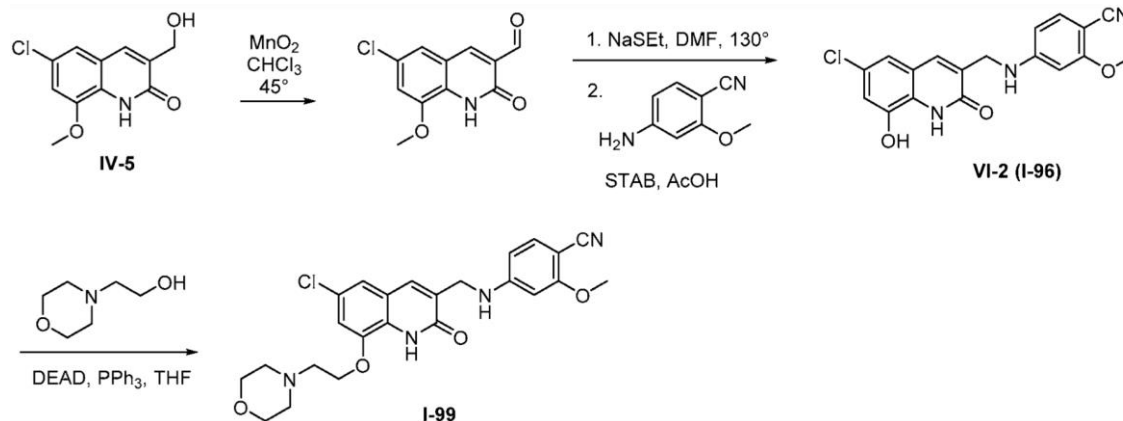
[0251]

5

10

15

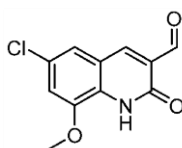
20



Paso 1: 6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído.

[0252]

30



35

40

[0253] Una suspensión de 6-cloro-3-(hidroximetil)-8-metoxiquinolin-2(1H)-ona "II-14" (479,2 mg, 2.000 mmol) y dióxido de manganeso (526,4 mg) en cloroformo (20 ml) se agitó a 45°C un día. Se añadió más MnO₂ (438,2 mg) y la mezcla se agitó más a 45°C durante 1,5 días, luego a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se diluyó con 1:1 de DCM-MeOH (100 ml), luego se filtró a través de Celite 545 en un embudo Buchner y la torta del filtro se lavó con más 1:1 DCM-MeOH. El filtrado se evaporó para proporcionar 6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído impuro (0,48 g, 2,020 mmol, 101% de rendimiento) como un sólido amarillo. El material crudo se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,69 (br s, 1 H), 10,23 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H). LCMS (Método 1): Ta 2,00 min., m/z 237,9 [M+H]⁺.

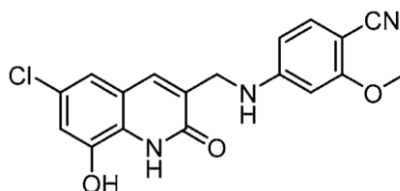
45

Paso 2: 4-((6-cloro-8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril (I-96).

[0254]

50

55



60

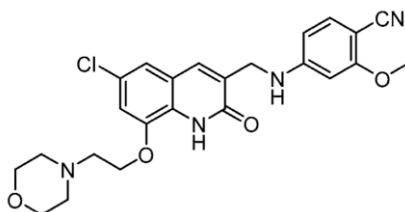
65

[0255] Una suspensión de 6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (158,3 mg, 0,666 mmol) y etanotiolato de sodio (72,0 mg, 0,856 mmol) en DMF (1,6 ml) se calentó a 130°C con agitación. A las 2 horas se añadió una espátula más etanotiolato de sodio. LCMS a las 3,25 horas indicó que la reacción se había completado. La mezcla se dejó enfriar y luego se diluyó con HCl al 3,6% (ac., 3,2 ml). Los sólidos se recogieron en un embudo Hirsch, se lavaron con agua (~25 ml) y se secaron al aire en el embudo. La torta del filtro se trató con heptano (10 ml), se evaporó a presión reducida y luego se evaporó bajo alto vacío a 60°C para proporcionar 6-cloro-8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina de forma muy impura. 3-carbaldehído (109,1 mg, m/z 224 [M+H]⁺) como un sólido amarillo. La muestra se suspendió con 4-amino-2-metoxibenzonitril (100 mg, 0,675 mmol) en

MeOH (7,5 ml) y DCM (2,0 ml). La mezcla se trató con AcOH (27,2 μ l) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, luego a 50°C durante 4 horas. Se añadió tolueno (4 ml) y los disolventes se evaporaron a presión reducida. Se añadió una segunda parte alícuota de tolueno (4 ml) y luego se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en cloroformo (7,5 ml) y se trató con ácido acético (130,6 μ l, 2,281 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (156,6 mg, 0,739 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante la noche. LCMS mostró el consumo del material de partida aldehído. La mezcla se diluyó con EtOAc y 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, MeOH del 0 al 5% en DCM, con elución isocrática cuando desaparecieron los picos) para proporcionar 4-((6-cloro-8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril **I-96** (28,9 mg, 0,081 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido amarillo. Los desplazamientos químicos de RMN se muestran en el procedimiento para el intermedio VI-2, LCMS (Método 1): Ta 2,26 min., M/z 355,9 [M+H]⁺.

Paso 3: 4-((6-cloro-8-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril (I-99).

[0256]



[0257] Una solución de 4-((6-cloro-8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilamino)-2-metoxibenzonitril **VII-2** (27,6 mg, 0,078 mmol) y trifetilfosfina (30,5 mg, 0,116 mmol) en THF (1,8 ml) se trató con 103,0 μ l de una solución al 10% (v/v) de 2-morfolinoetanol en THF. La solución se trató con DEAD (18,6 μ l, 0,117 mmol), se colocó bajo nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS mostró que la reacción se había completado. Se añadió gel de sílice y la mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se cromatografió por Biotage MPLC (10 g de columna de gel de sílice, 0 a 5% de MeOH en DCM, con elución isocrática a 3% de MeOH) para dar un producto impuro. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa en Gilson para proporcionar el compuesto del título (**I-99**) (1,9 mg, 4,05 μ mol, rendimiento del 5,2%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, METANOL-*d*₄): δ ppm 7,72 (s, 1 H), 7,25 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H), 7,22 - 7,19 (m, 1 H), 7,14 - 7,11 (m, 1 H), 6,31 - 6,31 (m, 1H), 6,27 - 6,21 (m, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 2 H), 4,28 (dd, *J* = 5,00, 5,00 Hz, 2 H), 3,85 - 3,76 (m, 7 H), 2,92 (dd, *J* = 5,00, 5,00 Hz, 2 H), 2,68 - 2,55 (m, 4 H). LCMS (Método 4): Ta 1,05 min., M/z 469,1 [M+H]⁺.

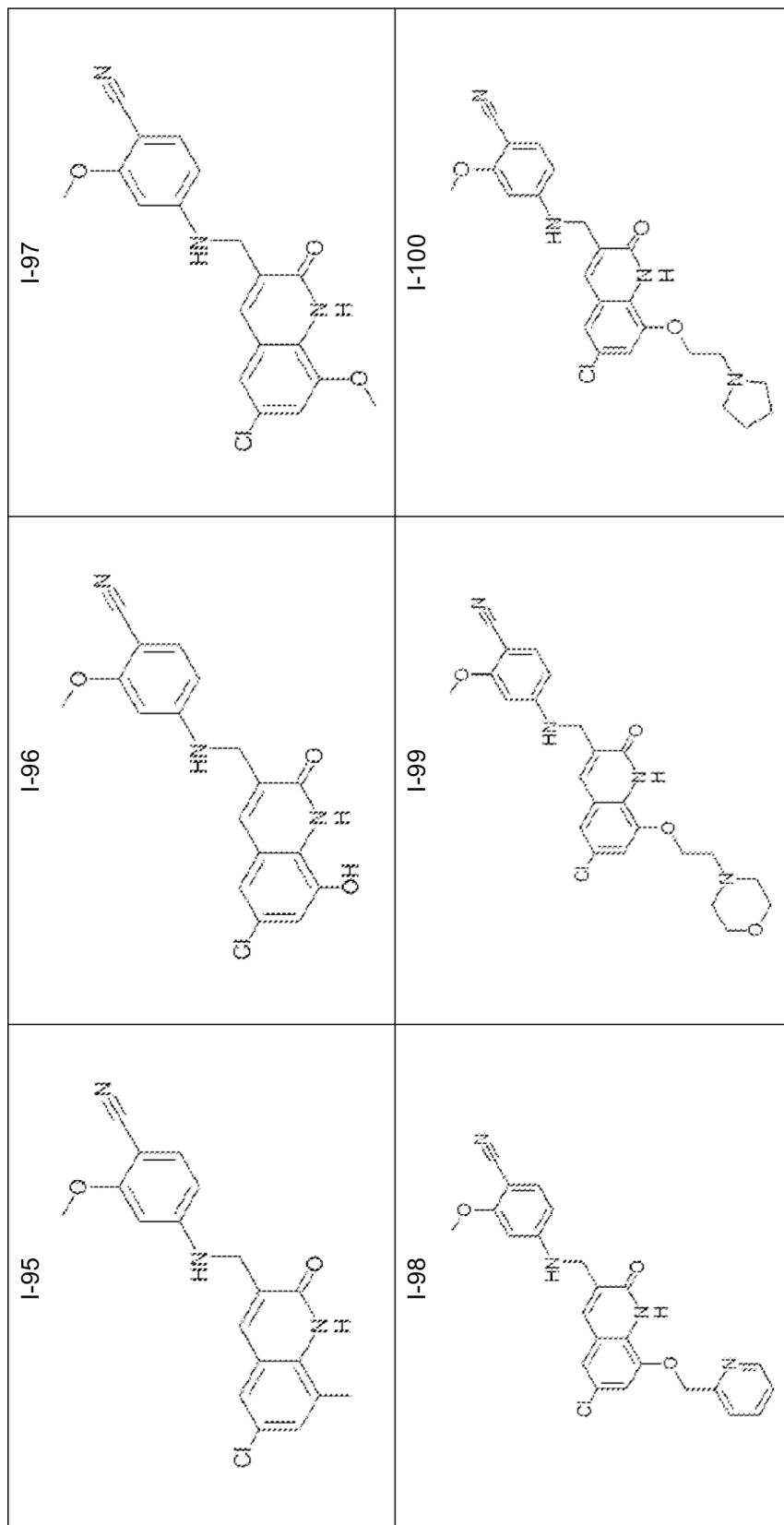
Tabla 9: Los compuestos enumerados en la Tabla 9 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de I-95-I-97 y 99.5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

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

Nº comp.	LCMS ^a	¹ H RMN (300 MHz) TM ppm	Nombre químico
5 10 15	I-95 m/z: 354,10 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,42	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) TM ppm 11,24 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,62 (d, J=2,05 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=2,05 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 7,23-7,14 (m, 1 H), 6,30 (br d, J=1,47 Hz, 1 H), 6,15-6,26 (m, 1 H), 4,26-4,20 (m, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,40 (s, 3 H).	4-[[{(6-cloro-8-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
15	I-96 m/z: 356,02 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,22	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm 10,96 (br s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,50 Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,87 (d, J=2,05 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,27-6,18 (m, 1H), 4,23 (d, J=5,90 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3H).	4-[[{(6-cloro-8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
20	I-97 m/z: 370,03 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,37	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): TM ppm 11,30 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 (d, J=2,05 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,50 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,27-6,19 (m, 1H), 4,24 (d, J=5,90 Hz, 2H), 3,91 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H).	4-[[{(6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
25	I-98 m/z: 447,03 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,38		4-[[{(6-cloro-2-oxo-8-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
30	I-99 m/z: 469,09 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,05	¹ H RMN (300 MHz, METANOL-d ₄): TM ppm 7,72 (s, 1 H), 7,25 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 7,22-7,19 (m, 1 H), 7,14-7,11 (m, 1 H), 6,31-6,28 (m, 1 H), 6,27-6,21 (m, 1 H), 4,38-4,33 (m, 2 H), 4,28 (dd, J=5,00, 5,00 Hz, 2H), 3,76-3,85 (m, 7 H), 2,92 (dd, J=5,00, 5,00 Hz, 2 H), 2,68-2,55 (m, 4 H).	4-[[{(6-cloro-8-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril
35	I-100 m/z: 453,07 (M+H) ⁺ Ta (min): 1,03		4-[[{(6-cloro-2-oxo-8-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril

a, Datos de LCMS se determinan por el Método 4

Ejemplo 28 -- Ensayo enzimático IDH1-R132H e IDH1-R132C

40 **[0258]** 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 centrifugar brevemente la placa, se añadió a cada pocillo una alícuota de 10 µl de a-cetoglutarato 2 mM y una solución de NADPH 20 µM preparada en tampón de ensayo 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 29 -- Ensayo celular 2-HG usando células mutantes IDH1 de HCT116

55 **[0259]** Se cultivaron células mutantes IDH1-R132H e IDH1-R132C de HCT116 en medios de crecimiento (5A de McCoy, 10% de suero fetal bovino, 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 compuesto que contenía medios de ensayo a cada 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.

[0260] Para HCT116 IDH1 R132H y HCT116 IDH1 R132C, "++++" indica una inhibición a una concentración <0,01 µM; "+++ " 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.

5

Tabla 11 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 CI ₅₀ de enzima IDH1 R132H	Intervalo CI ₅₀ de enzima IDH1 R132C	Intervalo CI ₅₀ HCT116 IDH1 R132H	Intervalo CI ₅₀ HCT116 IDH1 R132C
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				
I-32	++	+		
I-33	++	+		
I-34	++			
I-35	++			
I-36	++	+		
I-37	++			
I-38	++	+		
I-39	+			
I-40	+			
I-41				
I-42	+			
I-43	+			

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 706 888 T3

	Compuestos	Intervalo CI ₅₀ de enzima IDH1 R132H	Intervalo CI ₅₀ de enzima IDH1 R132C	Intervalo CI ₅₀ HCT116 IDH1 R132H	Intervalo CI ₅₀ HCT116 IDH1 R132C
5	I-44	+			
	I-45	+			
	I-46	+			
10	I-47	++	+		
	I-48	+			
	I-49	+			
15	I-50	++			
	I-51	+			
	I-52				
	I-53				
20	I-54	++			
	I-55	++			
	I-56	++			
	I-57	+++			
25	I-58	+++	++		
	I-59	++	+		
	I-60	+++	++		
	I-51	+++	+		
30	I-62	+++	+		
	I-63	+++	+		
	I-64	+++	++		
	I-65	+++	+		
35	I-66	+++	+		
	I-67	+++	+		
	I-68	+++	++		
	I-69	+++	+		
40	I-70	+++	++		
	I-71	+++	+		
	I-72	+++	+		
	I-73	+++			
45	I-74	++	+		
	I-75	++	+		
	I-76	+++	+		
50	I-77	+++	++		
	I-78	+++	++		
	I-79	+++	++		
	I-80	+++	+		
55	I-81	+++	+		
	I-82	++	+		
	I-83	+++	+		
	I-84	++	+		
60	I-85	++	+		
	I-86	+++	+		
	I-87	+++	+		
	I-88	+++	+		
65	I-89	+++	+		
	I-90	+++	++		

ES 2 706 888 T3

Compuestos	Intervalo CI ₅₀ de enzima IDH1 R132H	Intervalo CI ₅₀ de enzima IDH1 R132C	Intervalo CI ₅₀ HCT116 IDH1 R132H	Intervalo CI ₅₀ HCT116 IDH1 R132C
5	I-91	++	+	
	I-92	++	+	
	I-93	++		
10	I-94	+++	+	
	I-95	++	+	
	I-96	++		
	I-97	++	+	
15	I-98	+++	+	
	I-99	++	+	
	I-100	++	+	

20

25

30

35

40

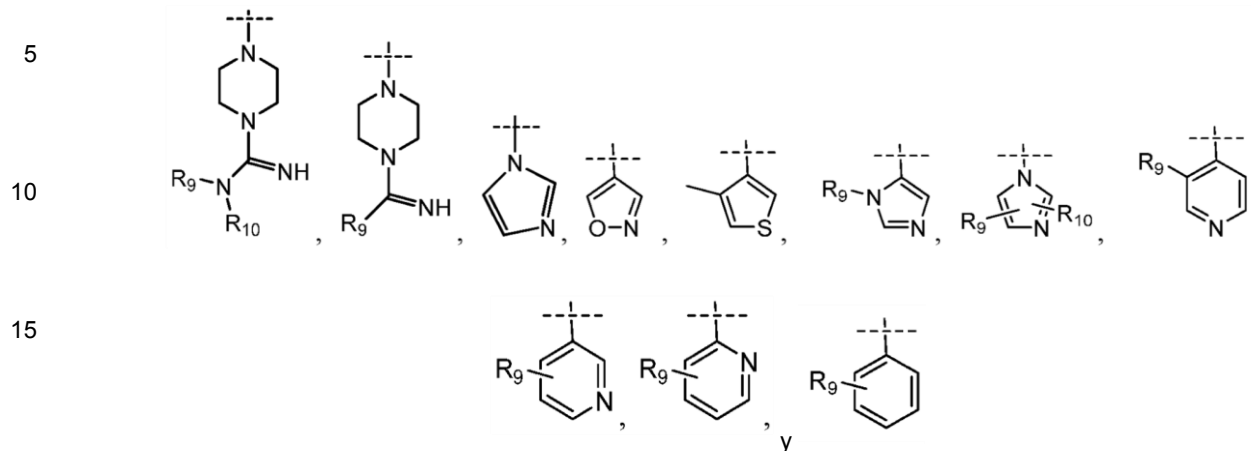
45

50

55

60

65



en donde X e Y son independientemente en cada aparición C, N, NR₁₀, S y O, siempre que el anillo que contiene X e Y no pueda tener más de 4 átomos N o NH o más de un átomo S o O, y en donde S y O no son contiguos;

R₁ es independientemente H, OH, CN, halógeno, CHF₂, 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;

R₂ es independientemente H, OH, CN, halógeno, CF₃, CHF₂, bencil, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, NH₂, -O(CH₂)_nR₁₀, -O(CHR₉)_nR₁₀, -O(CH₂)_n-O-(CH₂)_mR₁₀, -O(CH₂)_nC(O)NHR₁₀, -O(CH₂)_nC(O)R₁₀, NHR₁₁, -N(R₁₁)(R₁₂), -NHC(O)R₁₁, -NHS(O)R₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, -NHC(O)OR₁₁, -NHC(O)NHR₁₁, -S(O)₂NHR₁₁, -NHC(O)N(R₁₂)R₁₁, OCH₂R₁₁, CHR₉R₁₀, o OCHR₁₀R₁₁, donde C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi o bencil 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, heterociclil de 3 a 8 miembros, aril, -heteroaril-C(O)NH₂ y heteroaril;

R₃ es H, C₁-C₆ alquil, o -OH,

R₄ y R₅ son independientemente H, 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;

R₆, R₇ y R₈ son independientemente 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, heterociclilo de 3 a 8 miembros, aril, heteroaril, -(CHR₁₁)_nS(O)₂R₁₂, OR₁₁, -NR₁₁C(O)R₁₂, S(O)₂NR₁₁R₁₂, o -C(O)NR₁₁R₁₂;

R₉ y R₁₀ en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, -CH₂CN, halógeno, -NR₁₁R₁₂, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ alquil, R₁₁S(O)₂, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, heterociclil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros, en donde cada C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, heterociclil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en OH, oxo, halógeno, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, NH₂, R₁₃S(O)₂, CN, C₃-C₈ cicloalquil, heterociclil de 3 a 8 miembros, aril, heteroaril y R₁₃S(O)₂;

R₁₁ y R₁₂ 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 R₁₁ y R₁₂ pueden formar un anillo heterociclilo o heteroaril de 3 a 8 miembros;

R₁₃ es independientemente H, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, heterociclil, aril o heteroaril de 3 a 8 miembros;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2; y

r es 0, 1 o 2;

siempre que:

- (1) cuando R₁ es H, entonces A es CN o tetrazol;
- (2) cuando R₁ es H y A es tetrazol, entonces (i) R₂ no es hidrógeno, metil o etoxi, o (ii) R₂ es H y B y R₆ son H;
- (3) cuando R₁ es H y R₂ es metil, entonces ni B ni R₆ son metil
- (4) cuando R₁ es H y A es CN, entonces B o R₆ no es H;
- (5) cuando R₁ es C₁-C₆ alcoxi, entonces A es CN o imidazol;

- (6) cuando R_1 es C_1 - C_6 alquil, entonces (i) A es CN, tetrazol o imidazol, o (ii) A es H y B es $-S(O)_2NR_9R_{10}$;
 (7) cuando R_1 es metil y A es tetrazol, entonces B y R_6 son H;
 (8) cuando R_1 es *terc*-butil, entonces A es CN; y
 (9) cuando R_2 es C_1 - C_6 alquil, entonces A no es H, halógeno o bencimidazol.

5

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es CN.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que B es C_1 - C_6 alcoxi o C_1 - C_6 alquil.

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

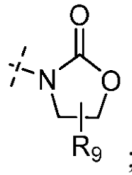
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es H o F.

15

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que B es:

a)

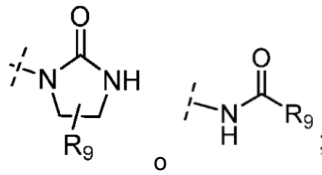
20



25

o
b)

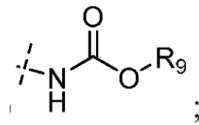
30



35

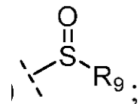
40 c)

45



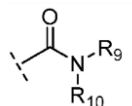
50 o
d)

55



60 o
e)

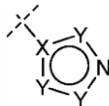
65



7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R₉ es Me, Et o ciclopropilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es

5



10

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que B es C₁-C₆ alcoxi.

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

15

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

- 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.

20

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

25

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

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

30

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

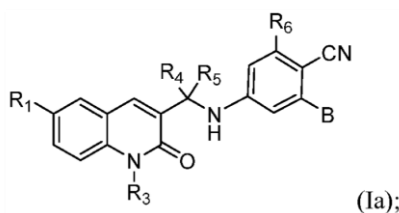
16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ es H, halógeno, C₁-C₆ alcoxi o C₁-C₆ alcoxi sustituido con heteroaril o heterociclilo de 3 a 8 miembros.

35

17. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene:

- a) la fórmula Ia:
- b) la fórmula Ib:

40

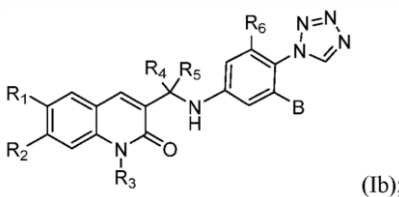


45

50

- o
- c) la fórmula Ic:

55

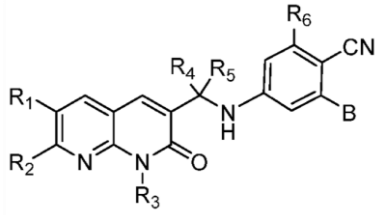


60

65

- o
- d) la fórmula Id:

5

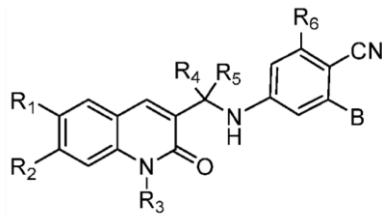


(Ic);

10

o
e) la fórmula le:

15



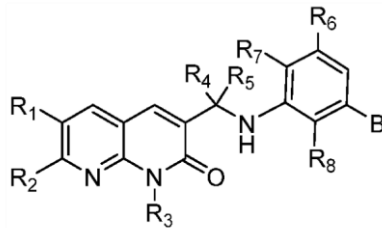
(Id);

20

25

o
f) la fórmula lf:

30



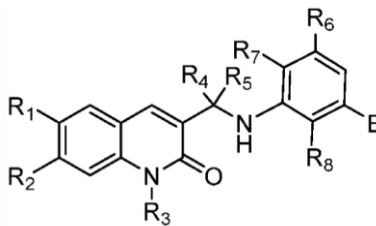
(Ie);

35

40

o

45



(If)

50

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

55

4-{ [(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-2-metoxibenzonitril;

4-{ [(1R)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-2-metoxibenzonitril;

60

4-{ [(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-3-metanosulfonilbenzonitril;

4-{ [1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-2-metoxibenzonitril;

65

4-{{1-[6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-2-metoxibenzonitril;

6-cloro-3-
[(1S)-1-

- [(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)amino]etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 4-{
 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
 4-{
 5 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-hidroxibenzonitril;
 4-{
 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2,6-dimetoxibenzonitril;
 4-{
 10 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-(trifluorometoxi)benzonitril;
 4-{
 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-(2-hidroxi)etoxi)benzonitril;
 6-cloro-3-{
 [4-(1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil]amino}metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 4-{
 15 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-etoxibenzonitril;
 2-(5-{
 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-cianofenoksi)acetamida;
 6-cloro-3-{
 [(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 20 6-cloro-3-{
 [3-metoksi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 4-{
 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-3-metoxibenzonitril;
 4-{
 25 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitril;
 4-{
 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metilbenzonitril;
 4-{
 30 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}benzonitril;
 4-{
 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-fluorobenzonitril;
 6-cloro-3-{
 [4-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-{
 35 [4-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 2-{
 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}benzamida;
 6-cloro-3-
 [(4-fluoro-3-metoxifenil)amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 40 4-{
 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-N-metilbenzamida;
 2-(4-{
 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}fenoksi)acetamida;
 6-cloro-3-{
 45 [(4-cloro-3-metoxifenil)amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 2-(3-{
 [(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}fenil)acetanitril;
 6-cloro-3-{
 [(2-fluorofenil)amino]metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 50 3-{
 [3-metoksi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil]-6-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 2-metoksi-4-{
 [(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}benzonitril;
 3-{
 55 [3-metoksi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 3-{
 [4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 2-metoksi-4-{
 [(6-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}benzonitril;
 60 4-{
 [(6,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
 3-{
 [3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino}metil]-6-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6,7-dimetil-3-{
 65 [4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-3-{

}

[(6,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}benceno-1-sulfonamida;
 3-({
 [3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil)-6,7-dimetil-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 2-metoxi-4-
 5 [(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}benzonitril;
 3-({
 [4-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}metil)-6-metoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 4-
 10 [(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
 2-metoxi-4-
 [(7-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}benzonitril;
 3-({
 [3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}metil)-7-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 4-
 15 [(6-bromo-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [(6-*terc*-butil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
 2-metoxi-4-({
 20 [2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino}benzonitril;
 4-
 [(6-fluoro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
 4-
 25 [(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [(6-yodo-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
 4-
 30 [(6-etoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [(7-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
 4-
 35 [(7-idroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
 2-metoxi-4-
 [(7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}benzonitril;
 4-
 [(6-cloro-7-idroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
 4-({
 [6-cloro-2-oxo-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino)-2-metoxibenzonitril;
 4-
 40 [(6-cloro-7-
 [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino}-2-metoxibenzonitril;
 4-
 45 [({6-cloro-7-
 [2-idroxi-3-(morfolin-4-il) propoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [({6-cloro-7-
 [2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-({
 [6-cloro-2-oxo-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino)-2-metoxibenzonitril;
 4-({
 50 [6-cloro-7-(oxan-4-ilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino)-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [({6-cloro-7-
 [2-(dimetilamino)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 55 [({6-cloro-7-
 [2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-({
 [6-cloro-2-oxo-7-(oxolan-3-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino)-2-metoxibenzonitril;
 4-
 60 [({6-cloro-7-
 [(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino]-2-metoxibenzonitril;
 2-
 [(6-cloro-3-
 65 [(4-ciano-3-metoxifenil)amino]metil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi]-N,N-dimetil-acetamida;
 2-
 [(6-cloro-3-

- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
- [(4-ciano-3-metoxifenil)amino]metil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi]acetamida;
 4-
 [{{6-cloro-7-
 [2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-7-
 [(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-meth-oxibenzonitril;
 4-{{
 [7-(bencilxi)-6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino)-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-7-
 [(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxi-benzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-7-
 [(2-metilpiridin-4-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-{{
 [6-cloro-2-oxo-7-(piridin-4-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino)-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-7-
 [(1,1-dioxo-1λ6-tian-4-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxi-benzonitril;
 4-{{
 [6-cloro-2-oxo-7-(pirazin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]metil]amino)-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-7-
 [(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-7-
 [(1-metil-1H-imidazol-2-il) meoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 5-{{
 [(6-cloro-3-{{
 [(4-ciano-3-metoxifenil)amino]metil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida;
 4-
 [{{6-cloro-2-oxo-7-
 [2-(piridin-2-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-2-oxo-7-
 [2-(piridin-4-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-7-
 [3-(dimetilamino)propoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-2-oxo-7-
 [3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-2-oxo-7-
 [3-(piperidin-1-il)propoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-2-oxo-7-
 [2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-2-oxo-7-
 [2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-2-oxo-7-
 [2-(piperidin-1-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-7-
 [2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxi-benzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-7-
 [2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-7-
 [2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [{{6-cloro-7-

[2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 5 4-
 [6-cloro-7-(2-etoxietoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [(6-cloro-8-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 10 [(6-cloro-8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [(6-cloro-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil]amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 15 [6-cloro-2-oxo-8-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 4-
 20 [2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}metil)amino]-2-metoxibenzonitril;
 2-metoxi-4-
 [(2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)metil]amino}benzonitril;
 4-
 25 [(1S)-1-{6-cloro-2-oxo-7-
 [(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino)-2-metoxibenzoni - trile
 4-
 [(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)-2-metoxibenzonitril;
 4-
 30 [(1S)-1-
 [6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino)-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [(1S)-1-
 [6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino)-2-metoxibenzonitril;
 4-
 35 [(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)-2-metoxibenzonitril;
 4-
 [(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino)-2-metoxibenzonitril;
 4-
 40 [(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino)-2-metoxibenzonitril;
 6-cloro-3-
 [(1S)-1-
 [3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
 4-
 45 [(1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino)-2-metoxibenzonitril;
 N-(3-
 [(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)carbamato de metil
 3-
 [(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}benzamida;
 6-cloro-3-
 50 [(1S)-1-
 [3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
 N-(3-
 [(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)acetamida;
 6-cloro-3-
 55 [(1S)-1-
 [3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-
 [(1S)-1-
 60 [3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 3-
 [(1S)-1-
 [3-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-
 65 [(1S)-1-
 [3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-

- 5 [(1S)-1-{
[3-(3-metilpiridin-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
metil N-(3-{
- 10 [(1S)-1-{6-cloro-2-oxo-7-
[(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino}fenil)carbamato;
3-{
[(1S)-1-{6-cloro-2-oxo-7-
[(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino}benzamida;
6-cloro-3-
- 15 [(1S)-1-{
[2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-7-
[(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-
- 20 [(1S)-1-{
[3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-7-
[(piridina-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
N-(3-{
[(1S)-1-{6-cloro-2-oxo-7-
[(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino}fenil)acetamida;
6-cloro-3-
- 25 [(1S)-1-{
[3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-7-
[(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-
- 30 [(1S)-1-{
[3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]amino}etil]-7-
[(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-3-
- 35 [(1S)-1-{
[3-(4-metiltiofen-3-il)fenil]amino}etil]-7-
[(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
3-
- 40 [(1S)-1-{
[3-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-6-cloro-7-
[(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidro-quinolin-2-ona;
6-cloro-3-
- 45 [(1S)-1-{
[3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-7-
[(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidro-quinolin-2-ona;
6-cloro-3-
- 50 [(1S)-1-{
[3-(3-metilpiridin-4-il)fenil]amino}etil]-7-
[(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
N-(3-{
[(1S)-1-{6-cloro-2-oxo-7-
[(piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidroquinolin-3-il}etil]amino}fenil)-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
4-{
[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}-2-metilbenzotril;
N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)carbamato de metil;
3-{
- 55 [(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}benzamida;
6-cloro-3-
- 60 [(1S)-1-{
[2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-7-metoxi-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
6-cloro-7-metoxi-3-
[(1S)-1-{
[3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)acetamida;
6-cloro-3-
- 65 [(1S)-1-{
[3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-7-metoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-7-metoxi-3-

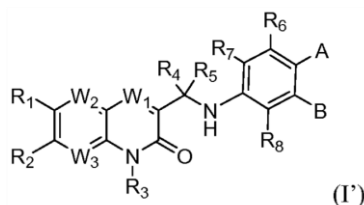
- 5 [(1S)-1-{
[3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-7-metoxi-3-
[(1S)-1-{
[3-(4-metiltiofen-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
3-
[(1S)-1-{
[3-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-6-cloro-7-metoxi-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-7-metoxi-3-
10 [(1S)-1-{
[3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-7-metoxi-3-
[(1S)-1-{
[3-(3-metilpiridin-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
N-(3-{
[(1S)-1-
[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}fenil)carbamato de metil
20 3-{
[(1S)-1-
[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}benzamida;
6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidro-quinolin-2-ona;
6-cloro-3-
25 [(1S)-1-{
[3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidro-quinolin-2-ona;
N-(3-{
[(1S)-1-
[6-cloro-2-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}fenil)acetamida;
3-
30 [(1S)-1-{
[3-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-6-cloro-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
6-cloro-3-
[(1S)-1-{
[3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolina-2-ona;
6-{
[(1S)-1-
[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}-2-metilpiridina-3-carbonitril;
N-(3-{
[(1S)-1-
[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}fenil)carbamato de metil;
3-
45 [(1S)-1-
[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}benzamida;
6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-
[(1S)-1-{
[2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-
50 [(1S)-1-{
[3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
N-(3-{
[(1S)-1-
[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}fenil)acetamida;
6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-3-
55 [(1S)-1-{
[3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
N-(3-{
[(1S)-1-
[6-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]etil]amino}fenil)-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
6-cloro-7-fluoro-3-
60 [(1S)-1-{
[3-metoxi-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
N-(3-{
[(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)carbamato de metil;
65

- 3-{
 [(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}benzamida;
 6-cloro-7-fluoro-3-
- 5 [(1S)-1-{
 [2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-7-fluoro-3-
- 10 [(1S)-1-{
 [3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 N-(3-{
 [(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)acetamida;
 6-cloro-7-fluoro-3-
- 15 [(1S)-1-{
 [3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-7-fluoro-3-
- 20 [(1S)-1-{
 [3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-7-fluoro-3-
- 25 [(1S)-1-{
 [3-(4-metiltiofen-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 3-
- 30 [(1S)-1-{
 [3-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-6-cloro-7-fluoro-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-7-fluoro-3-
- 35 [(1S)-1-{
 [3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-7-fluoro-3-
- 40 [(1S)-1-{
 [3-(3-metilpiridin-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 N-(3-{
 [(1S)-1-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
 N-(3-{
 [(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)carbamato de metil;
 3-{
- 45 [(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}benzamida;
 6-cloro-8-fluoro-3-
- 50 [(1S)-1-{
 [2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-8-fluoro-3-
- 55 [(1S)-1-{
 [3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 N-(3-{
 [(1S)-1-(6-cloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil]amino}fenil)acetamida;
 6-cloro-8-fluoro-3-
- 60 [(1S)-1-{
 [3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-8-fluoro-3-
- 65 [(1S)-1-{
 [3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-8-fluoro-3-
- 70 [(1S)-1-{
 [3-(4-metiltiofen-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
 6-cloro-3-
- 75 [(1S)-1-{
 [6-metoxi-5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
 N-(3-{
 [(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}fenil)carbamato de metil;
 3-{
- 80 [(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}benzamida;
 6-cloro-3-
- 85 [(1S)-1-{
 [2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
 6-cloro-3-
- 90 [(1S)-1-{
 [3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
 N-(3-{
 [(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}fenil)acetamida;

- 6-cloro-3-
 [(1S)-1-{
 3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
 6-cloro-3-
 5 [(1S)-1-{
 3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
 6-cloro-3-
 [(1S)-1-{
 3-(4-metiltiofen-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
 10 3-
 [(1S)-1-{
 3-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-6-cloro-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
 6-cloro-3-
 [(1S)-1-{
 15 3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
 6-cloro-3-
 [(1S)-1-{
 3-(3-metilpiridin-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona;
 20 N-(3-{
 [(1S)-1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)etil]amino}fenil)-N-(2-metilpropil)metanosulfonamida;
 6-cloro-3-
 [(1S)-1-{
 25 [6-metoxi-5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)piridin-2-il]amino}etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
 N-(3-{
 [(1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino}fenil)carbamato de metil;
 6-cloro-3-
 [(1S)-1-{
 30 [2-fluoro-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
 6-cloro-3-
 [(1S)-1-{
 3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
 N-(3-{
 [(1S)-1-(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)etil]amino}fenil)acetamida;
 35 6-cloro-3-
 [(1S)-1-{
 3-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;
 y
 [(1S)-1-{
 40 [3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]amino}etil]-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona.

19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto (S)-4-((1-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)etil)amino)-2-metoxi benzonitril.

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I'

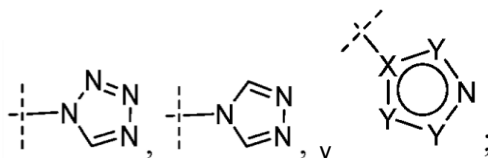


o una de sus sales, enantiómeros, hidratos, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

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

W_3 es independientemente CR_2 o N;

A se selecciona del grupo que consiste en H, D, halógeno, CN, -CHO, -COOH, -COOR₉, -C(O)NH₂, -C(O)NHR₉, R₁₀S(O)₂-, -O(CH₂)_nC(O)R₁₀, -O(CH₂)_nC(O)NR₁₀R₉, R₁₀S(O)-, heteroaril, -S(O)Me, -S(O)₂Me,

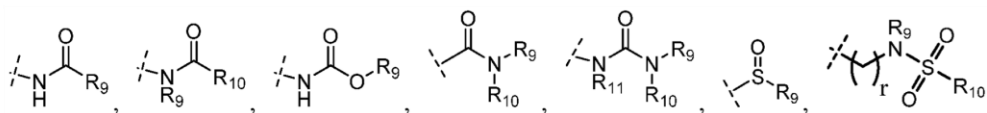


5 B se selecciona del grupo que consiste en:

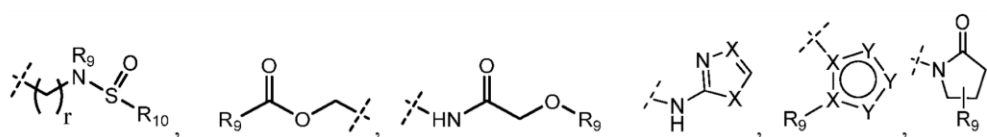
H, D, OH, NO₂, NH₂, -NR₁₁R₁₂, CN, -(CH₂)_nCN, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₃-C₈ cicloalquil, aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, heteroaril, -O(CH₂)_nR₁₀, -(CH₂)_nC(O)NHR₉, -C(O)NH₂, -SR₉, OR₉, -(CHR₁₀)_nS(O)R₉, -(CHR₁₀)_nS(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉R₁₀, -COOR₉,

10

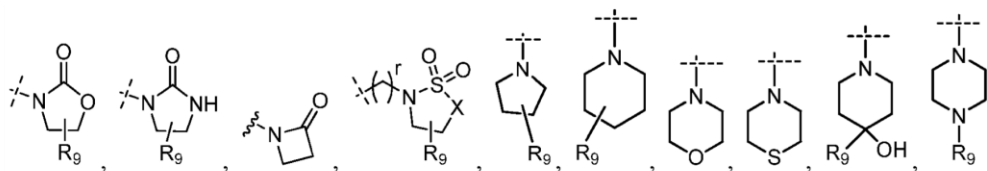
15



20

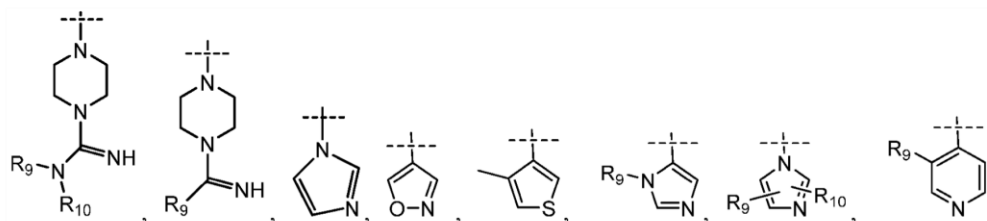


25



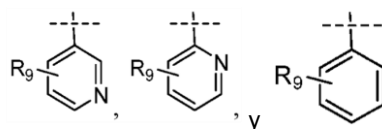
30

35



40

45



50

en donde X e Y son independientemente en cada aparición C, N, NR₁₀, S y O, siempre que el anillo que contiene X e Y no pueda tener más de 4 átomos N o NH o más de un átomo S o O, y en donde S y O no son contiguos;

55

R₁ es independientemente H, OH, CN, halógeno, CHF₂, CF₃, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alqueniil, C₃-C₈ cicloalquil, heterociclil, aril o heteroaril de 3 a 8 miembros, en donde cada C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alqueniil, C₂-C₆ alquiniil, C₃-C₈ cicloalquil, heterociclo de 3 a 8 miembros, aril o heteroaril 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;

60

R₂ es independientemente H, OH, CN, halógeno, CF₃, CHF₂, bencil, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, NH₂, -O(CH₂)_nR₁₀, -O(CHR₉)_nR₁₀, -O(CH₂)_n-O-(CH₂)_mR₁₀, -O(CH₂)_nC(O)NHR₁₀, -O(CH₂)_nC(O)R₁₀, NHR₁₁, -N(R₁₁)(R₁₂), NHC(O)R₁₁, NHS(O)R₁₁, NHS(O)₂R₁₁, NHC(O)OR₁₁, NHC(O)NHR₁₁, -S(O)₂NHR₁₁, NHC(O)N(R₁₂)R₁₁, OCH₂R₁₁, CHR₉R₁₀ o OCHR₁₀R₁₁, en donde C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, o bencil está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alqueniil, C₂-C₆ alquiniil, 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;

65

R₃ es H, C₁-C₆ alquil, o -OH,
R₄ y R₅ son independientemente H, 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;
R₆, R₇ y R₈ son independientemente 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, heterociclilo de 3 a 8 miembros, aril, heteroaril, -(CHR₁₁)_nS(O)₂R₁₂, OR₁₁, -NR₁₁C(O)R₁₂, S(O)₂NR₁₁R₁₂, o -C(O)NR₁₁R₁₂;

R₉ y R₁₀ en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, -CH₂CN, halógeno, -NR₁₁R₁₂, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ alquil, R₁₁S(O)₂-, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, heterocicliil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros, en donde cada C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, heterocicliil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en OH, oxo, halógeno, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, NH₂, R₁₃S(O)₂-, CN, C₃-C₈ cicloalquil, heterocicliil de 3 a 8 miembros, aril, heteroaril y R₁₃S(O)₂-; R₁₁ y R₁₂ son independientemente H, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, heterocicliil, aril y heteroaril de 3 a 8 miembros; o cuando se combinan R₁₁ y R₁₂ pueden formar un anillo heterociclilo o heteroaril de 3 a 8 miembros;

R₁₃ es independientemente H, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆ alquenil, C₂-C₆ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, heterocicliil de 3 a 8 miembros, aril o heteroaril;

m es 0, 1 o 2;

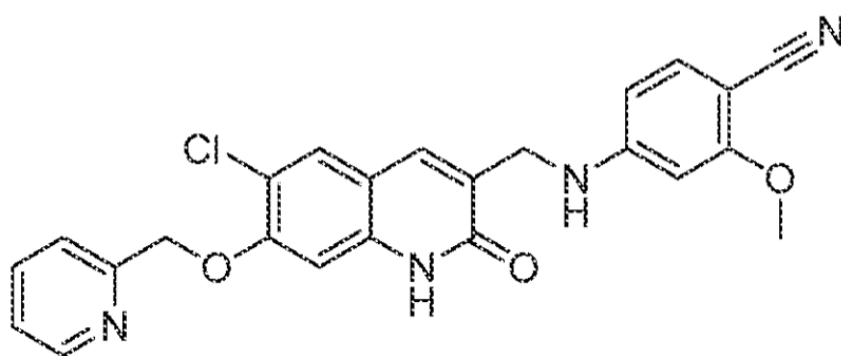
n es 0, 1 o 2; y

r es 0, 1 o 2;

o un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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, opcionalmente en donde el compuesto o la composición farmacéutica se administra por vía oral, por vía parenteral, por vía subcutánea, por inyección, o por infusión.

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 o la composición farmacéutica de la reivindicación 20 para uso en un método para tratar una enfermedad, en el que la enfermedad es glioma, glioblastoma multiforme (GBM), leucemia mieloide aguda (AML), condrosarcoma, colangiocarcinoma intrahepático (IHCC), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD) o un tumor sólido, opcionalmente en donde el compuesto o la composición farmacéutica se administra por vía oral, parenteral, subcutánea, por inyección o por infusión



Compuesto I-58

Figura 1

Competición de α -KG para el compuesto I-58

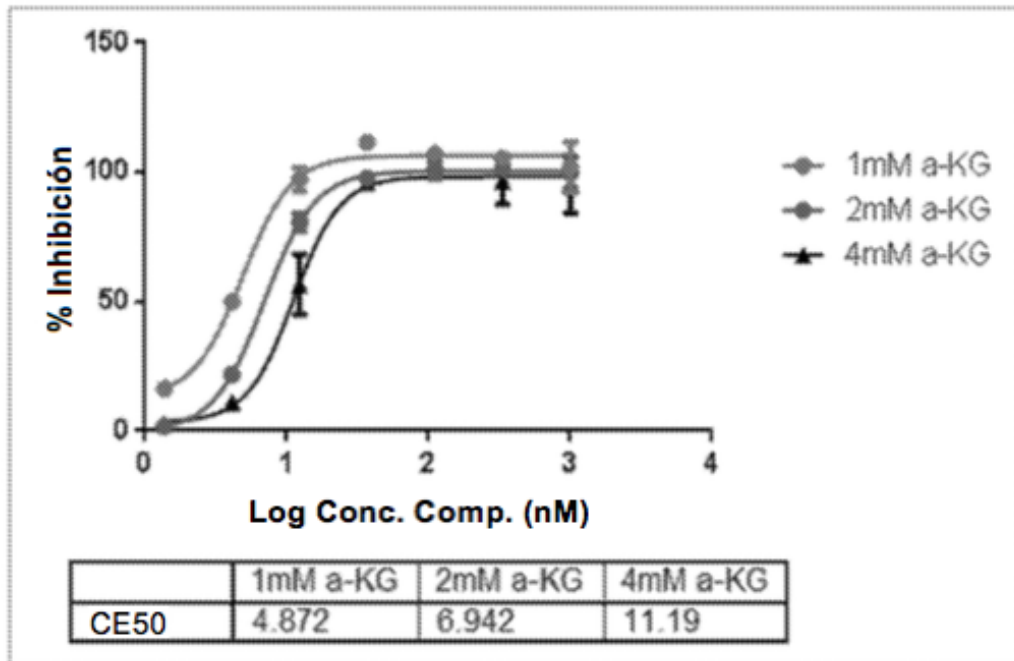


Figura 2

Competición de NADPH para el compuesto I-58

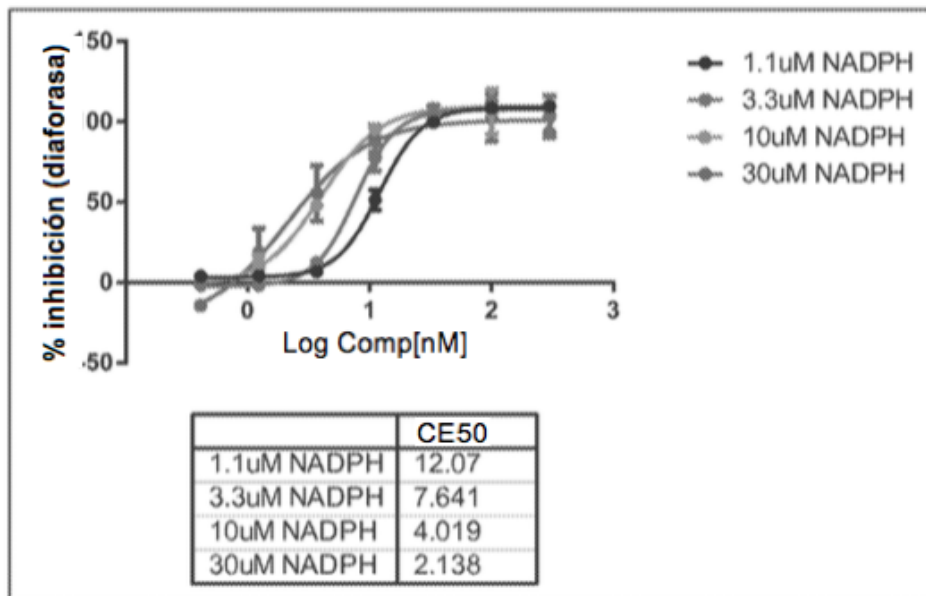


Figura 3