

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 332**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2012 PCT/EP2012/067744**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13037779**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2012 E 12756741 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 2755963**

54 Título: **Nuevos derivados de dihidroquinolin-2-ona**

30 Prioridad:

15.09.2011 WO PCT/CN2011/079673

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

28.05.2020

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**AEBI, JOHANNES;
AMREIN, KURT;
HORNSPERGER, BENOIT;
KNUST, HENNER;
KUHN, BERND;
LIU, YONGFU;
MAERKI, HANS P.;
MAYWEG, ALEXANDER V.;
MOHR, PETER;
TAN, XUEFEI y
ZHOU, MINGWEI**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 763 332 T3

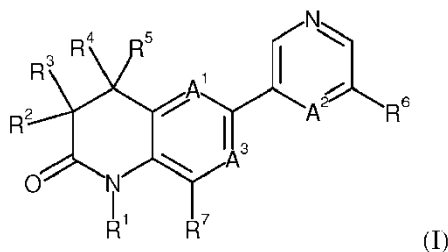
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de dihidroquinolin-2-ona

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para tratamiento o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de la aldosterona sintasa (CYP11B2 o CYP11B1) para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

10 La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I)



en la que

15 R¹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R² es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

20 R³ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R⁴ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

o R³ y R⁴ conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un doble enlace;

25 R⁵ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R⁶ es R⁸;

30 R⁷ es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

o R¹ y R⁷ conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

35 R⁸ es $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$, $-N_mR^{17}-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ o $-S_m(O)_r-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$;

R⁹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

40 R¹⁰ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R¹¹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

45 o R¹⁰ y R¹¹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un doble enlace;

R¹² es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

50 o R¹¹ y R¹² conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o un heterocicloalquilo;

R¹³ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R¹⁴ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

55 o R¹⁰ y R¹⁴ conjuntamente forman $-(CH_2)_t-$;

R¹⁵ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcohalquilo, haloalcohalquilo o hidrohalquilo;

5 R^{16} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ o $-C(O)NR^{18}R^{19}$, en el que fenilalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, en la que en caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, entonces la suma de n, p y q es al menos de 1;

20 o R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;

o R^{13} y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;

25 o R^{11} y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;

o R^9 y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;

30 R^{17} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

35 R^{18} es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

45 R^{19} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

A^1 es CR^{20} ;

50 A^2 es CR^{21} ;

A^3 es CR^{22} ;

R^{20} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

55 R^{21} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{22} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

60 R^{23} , R^{24} y R^{25} están cada uno independientemente seleccionados de H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilo, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes

independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

5 en la que en caso de que m sea cero y R^9 y R^{15} , o R^{11} y R^{15} o R^{13} y R^{15} o R^{15} y R^{16} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos formen un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, entonces al menos uno de R^{23} , R^{24} , R^{25} y R^{16} es diferente de H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, en el que amino sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos alquilo, y $-C(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, en el que R^{18} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

10 m es cero o 1, en el que en caso de que m sea 1, entonces la suma de n y p es 2, 3 o 4;

15 n es cero, 1 o 2;

p es cero, 1 o 2;

q es cero, 1 o 2;

20 r es cero, 1 o 2, en el que en caso de que m sea cero entonces r es cero;

t es cero, 1 o 2;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

25 En el presente documento se describen inhibidores de la aldosterona sintasa que tienen el potencial para proteger de daño orgánico/tisular provocado por un exceso absoluto o relativo de aldosterona. La hipertensión afecta aproximadamente a un 20 % de la población adulta en países desarrollados. En personas de 60 años o mayores, este porcentaje se incrementa hasta por encima de un 60 %. Los sujetos hipertensos presentan un incremento en el riesgo de otras complicaciones fisiológicas incluyendo apoplejía, infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica y disfunción renal. El sistema renina-angiotensina-aldosterona es una vía que se ha relacionado con hipertensión, volemia y equilibrio salino y más recientemente con contribuir directamente al daño orgánico específico en fases avanzadas de insuficiencia cardíaca o nefropatía. Los inhibidores de la ECA y bloqueantes del receptor de la angiotensina (BRA) se usan con éxito para mejorar la duración y calidad de vida de los pacientes. Estos fármacos no están proporcionando protección máxima. En un número relativamente grande de pacientes, ECA y BRA dan lugar al llamado escape de aldosterona, un fenómeno donde los niveles de aldosterona, después de un primer descenso inicial, vuelven a los niveles patológicos. Se ha demostrado que las consecuencias perjudiciales del incremento inapropiado en los niveles de aldosterona (en relación con los niveles/aporte de sal) se pueden minimizar por el bloqueo de aldosterona con antagonistas de receptores de mineralocorticoides. Se espera que una inhibición directa de la síntesis de aldosterona proporcione una protección incluso mejor ya que también reducirá además los efectos no genómicos de la aldosterona.

45 Los efectos de la aldosterona sobre el transporte de Na/K dan lugar a un incremento en la reabsorción de sodio y agua y la secreción de potasio en los riñones. En general, esto da como resultado un incremento en la volemia y, por lo tanto, un incremento en la tensión arterial. Aparte de su papel en la regulación de la reabsorción de sodio renal, la aldosterona puede ejercer efectos perjudiciales sobre el riñón, el corazón y el sistema vascular, en especial en un contexto de "alto contenido en sodio". Se ha demostrado que bajo dichas condiciones, la aldosterona da lugar a un incremento en el estrés oxidativo que finalmente puede contribuir a daño orgánico. La infusión de aldosterona en ratas con afectación renal (por tratamiento con alto contenido en sal o bien por nefrectomía unilateral) induce una amplia variedad de lesiones en el riñón incluyendo expansión glomerular, lesión podocitaria, inflamación intersticial, proliferación de células mesangiales y fibrosis reflejada por proteinuria. Más específicamente, se demostró que la aldosterona incrementa la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en el riñón. ICAM-1 está implicada de forma crítica en la inflamación glomerular. De forma similar, se demostró que la aldosterona incrementa la expresión de citocinas inflamatorias, tales como interleucina IL-1b y IL-6, MCP-1 y osteopontina. A nivel celular, se demostró que en fibroblastos vasculares, la aldosterona incrementó la expresión de ARNm de colágeno de tipo I, un mediador de la fibrosis. La aldosterona también estimula la acumulación de colágeno de tipo IV en células mesangiales de rata e induce la expresión del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) en células musculares lisas. En resumen, la aldosterona ha emergido como una hormona clave implicada en el daño renal. La aldosterona desempeña un papel igualmente importante en la mediación del riesgo cardiovascular.

60 Existen amplias pruebas preclínicas de que los antagonistas de RM (espironolactona y eplerenona) mejoran la tensión arterial y función cardíaca y renal en diversos modelos preclínicos.

65

Más recientemente, los estudios preclínicos destacan la importante contribución de CYP11B2 a la morbimortalidad cardiovascular y renal. El inhibidor de CYP11B2 FAD286 y el antagonista de RM espironolactona se evaluaron en un modelo de insuficiencia renal crónica en ratas (exposición a alto contenido en angiotensina II; alto contenido en sal y uninefrectomía). La angiotensina II y el tratamiento con alto contenido en sal provocaron albuminuria, azoemia, hipertrofia renovascular, lesión glomerular, incremento en PAI-1 y expresión de ARNm de osteopontina, así como fibrosis tubulointersticial. Ambos fármacos evitaron estos efectos renales y atenuaron la hipertrofia de la media aórtica y cardíaca. Después de 4 semanas de tratamiento con FAD286, se redujo la aldosterona plasmática, mientras que la espironolactona incrementó la aldosterona a las 4 y 8 semanas de tratamiento. De forma similar, solo la espironolactona, pero no FAD286, potenció la expresión de ARNm de PAI-1 estimulada por sal y angiotensina II en la aorta y el corazón. En otros estudios, el inhibidor de CYP11B2 FAD286 mejoró la tensión arterial y la función y estructura cardiovasculares en ratas con insuficiencia cardíaca experimental. En los mismos estudios, se demostró que FAD286 mejora la función y morfología renales.

La administración de un inhibidor de CYP11B2 activo por vía oral, LCI699, a pacientes con hiperaldosteronismo primario, da lugar a la conclusión de que inhibe eficazmente CYP11B2 en pacientes con hiperaldosteronismo primario dando como resultado niveles de aldosterona circundantes significativamente menores y que corrigió la hipopotasemia y disminuyó ligeramente la tensión arterial. Los efectos sobre el eje glucocorticoide fueron consistentes con una mala selectividad del compuesto y una inhibición latente de síntesis de cortisol. Tomados conjuntamente, estos datos soportan el concepto de que un inhibidor de CYP11B2 puede reducir los niveles de aldosterona inapropiadamente altos. Lograr una buena selectividad frente a CYP11B1 es importante para liberarse de efectos secundarios indeseados en el eje HHS y diferenciará diferentes inhibidores de CYP11B2.

El documento US2011/0112067 divulga derivados de 6-piridi-3-il-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y su uso como inhibidores de la aldosterona sintasa CYP11B2.

Los objetivos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres mencionados anteriormente y su uso como sustancias terapéuticamente activas, un procedimiento para la fabricación de dichos compuestos, intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en especial en el tratamiento o profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

El término "alcoxi" indica un grupo de fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Los grupos alcoxi particulares incluyen metoxi, etoxi y *terc*-butoxi.

El término "alcoxialcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por otro grupo alcoxi. Los ejemplos de grupo alcoxialcoxi incluyen metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi. Los grupos alcoxialcoxi particulares incluyen metoximetoxi y metoxietoxi.

El término "alcoxialcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxialcoxi. Los ejemplos de grupo alcoxialcoxialquilo incluyen metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.

El término "alcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoximetilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo. Los grupos alcoxialquilo particulares incluyen metoximetilo y metoxietilo. El grupo alcoxialquilo más particular es metoximetilo.

El término "alcoxicarbonilo" indica un grupo de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxicarbonilo incluyen grupos de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. El grupo alcoxicarbonilo particular es un grupo de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es metoxi o *terc*-butoxi.

El término "alquilo" indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 12 átomos de carbono. En modos de realización particulares, el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y en modos de realización más particulares de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, isopropilo o etilo. El grupo alquilo más particular es metilo.

El término "alquilcarbonilo" de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen grupos de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es metilo o etilo.

5 El término "alquilcarbonilamino" indica un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ está reemplazado por un grupo alquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilamino incluyen grupos en los que R' es metilo o etilo.

10 El término "alquilcarbonilaminoalquilo" indica un grupo aminoalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ está reemplazado por un grupo alquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilaminoalquilo incluyen grupos en los que R' es metilo o etilo.

15 El término "alquilcarboniloxialquilo" indica un grupo hidroxialquilo en el que el átomo de hidrógeno del grupo $-OH$ está reemplazado por un grupo alquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarboniloxialquilo incluyen alquilcarboniloximetilo y alquilcarboniloxietilo. El grupo alquilcarboniloxialquilo particular es alquilcarboniloximetilo. El grupo alquilcarboniloxialquilo más particular es metilcarboniloximetilo.

20 El término "alquilocicloalquilo" indica un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo está reemplazado por un grupo alquilo. Los ejemplos de alquilocicloalquilo incluyen metil-ciclopropilo, dimetil-ciclopropilo, metil-ciclobutilo, dimetil-ciclobutilo, metil-ciclopentilo, dimetil-ciclopentilo, metil-ciclohexilo y dimetil-ciclohexilo. Los grupos alquilocicloalquilo particulares incluyen metil-ciclopropilo y dimetil-ciclopropilo.

25 El término "alquilocicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un grupo alquilocicloalquilo. Los ejemplos de alquilocicloalquilalquilo incluyen metil-ciclopropilmetilo, dimetil-ciclopropilmetilo, metil-ciclopropiletilo, dimetil-ciclopropiletilo, metil-ciclobutilmetilo, dimetil-ciclobutilmetilo, metil-ciclobutiletilo, dimetil-ciclobutiletilo, metil-ciclopentilmetilo, dimetil-ciclopentilmetilo, metil-ciclopentiletilo, dimetil-ciclopentiletilo, metil-ciclohexilmetilo, dimetil-ciclohexilmetilo, metil-ciclohexiletilo, dimetil-ciclohexiletilo, metil-cicloheptilmetilo, dimetil-cicloheptilmetilo, metil-cicloheptiletilo, dimetil-cicloheptiletilo, metil-ciclooctilmetilo, dimetil-ciclooctilmetilo, metil-ciclooctiletilo y dimetil-ciclooctiletilo.

30 El término "amino" indica un grupo $-NH_2$.

35 El término "aminoalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo amino. Los ejemplos de aminoalquilo incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminometilpropilo y diaminopropilo.

El término "aminocarbonilo" de fórmula $-C(O)-NH_2$

40 El término "arilo" indica un sistema de anillo mono o bicíclico carbocíclico aromático monovalente que comprende de 6 a 10 átomos de anillo de carbono. Los ejemplos de grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. El grupo arilo particular es fenilo.

45 El término "sistema de anillo bicíclico" indica dos anillos que están fusionados entre sí por medio de un enlace sencillo o doble común (sistema de anillo bicíclico anillado), por medio de una secuencia de tres o más átomos comunes (sistema de anillo bicíclico puente) o por medio de un único átomo común (sistema de anillo bicíclico espiro). Los sistemas de anillo bicíclicos pueden ser saturados, parcialmente insaturados, insaturados o aromáticos. Los sistemas de anillo bicíclicos pueden comprender heteroátomos seleccionados de N, O y S.

50 El término "carbonilo" indica un grupo $-C(O)-$.

El término "ciano" indica un grupo $-C\equiv N$.

55 El término "cicloalcoxi" indica un grupo de fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupo cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. El grupo cicloalcoxi particular es ciclopropoxi.

60 El término "cicloalcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo cicloalcoxi. Los ejemplos de grupo cicloalcoxialquilo incluyen ciclopropoximetilo, ciclopropoxietilo, ciclobutoximetilo, ciclobutoxietilo, ciclopentiloximetilo, ciclopentiloxietilo, ciclohexiloximetilo, ciclohexiloxietilo, cicloheptiloximetilo, cicloheptiloxietilo, ciclooctiloximetilo y ciclooctiloxietilo.

65 El término "cicloalquilo" indica un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono de anillo. En modos de realización particulares, cicloalquilo indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. Bicíclico quiere decir que consiste en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Los ejemplos para cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutano, ciclopentilo, ciclohexilo o

cicloheptilo. Los ejemplos para cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. El grupo cicloalquilo monocíclico particular es ciclopropilo.

5 El término "cicloalquilalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi está reemplazado por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi.

10 El término "cicloalquilalcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un grupo cicloalquilalcoxi. Los ejemplos de cicloalquilalcoxialquilo incluyen ciclopropilmetoximetilo, ciclopropilmetoxietilo, ciclobutilmetoximetilo, ciclobutilmetoxietilo, ciclopentilmetoximetilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclohexilmetoximetilo, ciclohexilmetoxietilo, cicloheptilmetoximetilo, cicloheptilmetoxietilo, ciclooctilmetoximetilo y ciclooctilmetoxietilo.

15 El término "cicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilpropilo y ciclopentilbutilo.

20 El término "cicloalquilcarbonilo" de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilcarbonilo incluyen grupos de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es ciclopropilo.

El término "cicloalquilcarbonilamino" indica un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ está reemplazado por un grupo cicloalquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilamino incluyen grupos en los que R' es ciclopropilo.

25 El término "cicloalquilcarbonilaminoalquilo" indica un grupo aminoalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ está reemplazado por un grupo cicloalquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilaminoalquilo incluyen grupos en los que R' es ciclopropilo.

30 El término "haloalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término "perhaloalcoxi" indica un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletexi, trifluorodimetiletexi y pentafluoroetoxi. Los grupos haloalcoxi particulares son trifluorometoxi y 2,2-difluoroetoxi.

35 El término "haloalcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo haloalcoxi. Los ejemplos de haloalcoxialquilo incluyen fluorometoximetilo, difluorometoximetilo, trifluorometoximetilo, fluoroetoximetilo, difluoroetoximetilo, trifluoroetoximetilo, fluorometoxietilo, difluorometoxietilo, trifluorometoxietilo, fluoroetoxietilo, difluoroetoxietilo, trifluoroetoxietilo, fluorometoxipropilo, difluorometoxipropilo, trifluorometoxipropilo, fluoroetoxipropilo, difluoroetoxipropilo y trifluoroetoxipropilo. El haloalcoxialquilo particular es 2,2-difluoroetoxietilo

40 El término "haloalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término "perhaloalquilo" indica un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluorometiletilo y pentafluoroetilo. Los grupos haloalquilo particulares son trifluorometilo y trifluoroetilo.

45 El término "halocicloalquilo" indica un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en particular átomos de flúor. Los ejemplos de grupos halocicloalquilo incluyen fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, fluorociclobutilo y difluorociclobutilo.

50 El término "halocicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un halocicloalquilo. Los ejemplos de grupos halocicloalquilalquilo incluyen fluorociclopropilmetilo, fluorociclopropiletilo, difluorociclopropilmetilo, difluorociclopropiletilo, fluorociclobutilmetilo, fluorociclobutilmetilo, difluorociclobutilmetilo y difluorociclobutilmetilo.

55 El término "halógeno" y "halo" se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos particulares son cloro y flúor.

60 El término "halohidroxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes y al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por hidroxilo.

El término "heteroarilo" indica un sistema de anillo mono o bicíclico heterocíclico aromático monovalente de 5 a 12 átomos de anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo los restantes átomos de anillo carbono. Los ejemplos de grupo heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piracínilo, pirazolilo, piridacínilo, pirimidinilo, triacínilo, acepinilo, diacepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo. Los grupos heteroarilo particulares incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piracínilo, pirazolilo, piridacínilo, pirimidinilo, isoxazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo más particulares incluyen imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piracínilo, pirazolilo, piridacínilo, pirimidinilo, isoxazolilo e isotiazolilo.

En particular en la definición de R¹⁸, los grupos heteroarilo particulares incluyen imidazolilo, oxazolilo, furanilo, oxadiazolilo, piridinilo, piracínilo, pirazolilo, piridacínilo, pirimidinilo e isoxazolilo. Más en particular oxazolilo, piridinilo y pirazolilo.

El término "heterocicloalquilo" indica un sistema de anillo mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente de 3 a 9 átomos de anillo, que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, siendo los restantes átomos de anillo carbono. En modos de realización particulares, heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico saturado monovalente de 4 a 7 átomos de anillo, que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, siendo los restantes átomos de anillo carbono. Los ejemplos para heterocicloalquilo saturado monocíclico son aciridinilo, oxiranilo, acetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperacínilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, acepanilo, diacepanilo, homopiperacínilo, oxacepanilo y tiacinanilo. Los ejemplos para heterocicloalquilo saturado bicíclico son 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo. Los ejemplos para heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihydrofurilo, imidazolinilo, dihydro-oxazolilo, tetrahydro-piridinilo, o dihydropiranilo. Los ejemplos más particulares de grupo heterocicloalquilo son pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperacínilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, acepanilo, diacepanilo, homopiperacínilo, oxacepanilo, tiacinanilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo. Los ejemplos más particulares de un heterocicloalquilo son pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tiacinanilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo.

En particular en la definición de R¹⁶, el grupo heterocicloalquilo particular es oxetanilo.

En particular, el heterocicloalquilo formado por R⁹ y R¹⁵ conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos es acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o tetrahydro-piridinilo. Más en particular, pirrolidinilo.

En particular, heterocicloalquilo formado por R¹¹ y R¹⁵ conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos es acetidinilo o pirrolidinilo.

En particular, el heterocicloalquilo formado por R¹⁵ y R¹⁶ conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos es pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tiacinanilo, isotiazolidinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo o 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo. Más en particular, tiomorfolinilo o 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo. Además más en particular, pirrolidinilo o 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo.

En particular, el heterocicloalquilo formado por R¹¹ y R¹² conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos es oxetanilo.

El término "hidroxi" indica un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. El ejemplo particular es hidroximetilo.

El término "oxo" indica un átomo de oxígeno divalente =O.

El término "fenilalquilo" indica un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un fenilo. Los ejemplos de fenilalquilo son bencilo y feniletilo. El ejemplo particular de fenilalquilo es bencilo.

El término "tetrazolilalquilo" indica un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un tetrazolilo. Los ejemplos de tetrazolilalquilo son tetrazolilmetilo y tetrazoliletilo. El ejemplo particular de tetrazolilalquilo es tetrazolilmetilo.

El término "triazolilalquilo" indica un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un triazolilo. Los ejemplos de triazolilalquilo son triazolilmetilo y triazoliletilo. El ejemplo particular de triazolilalquilo es triazolilmetilo.

5

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polilimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de compuestos de fórmula (I) son las sales de clorhidrato, sales de ácido metanosulfónico y sales de ácido cítrico.

10

15

20

"Ésteres farmacéuticamente aceptables" quiere decir que los compuestos de fórmula general (I) se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se pueden volver a convertir en los compuestos originales *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloioximetílicos. Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que puede producir los compuestos originales de fórmula general (I) *in vivo*, está dentro del alcance de la presente invención.

25

30

El término "grupo protector" (GP) indica el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que una reacción química se pueda llevar a cabo selectivamente en otro sitio reactivo desprotegido en el sentido convencionalmente asociado con él en química sintética. Los grupos protectores se pueden retirar en el momento apropiado. Los grupos protectores ejemplares son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxilo. Los grupos protectores particulares son *terc*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son *terc*-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). El grupo protector más particular es *terc*-butoxicarbonilo (Boc). La abreviatura μM quiere decir micromolar y es equivalente al símbolo μM .

35

40

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, la presente invención también abarca variantes marcadas isotópicamente de la presente invención que son idénticas a las citadas en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene la masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico predominante hallado normalmente en la naturaleza para el átomo. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ejemplares que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H ("D"), ^3H ("T"), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H o ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos de tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. La sustitución adicional con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H), puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, incremento en la semivida *in vivo* o reducción en los requisitos de dosificación), y por lo tanto puede ser preferente en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar en general por los siguientes procedimientos análogos a los divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos en el presente documento a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente con un reactivo marcado isotópicamente. En particular, los compuestos de fórmula (I) en la que uno o más átomos de H se han reemplazado por un átomo de ^2H también son un modo de realización de la presente invención.

45

50

55

60

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros.

65

De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración "R" o "S".

5 También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más en particular compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

10 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que

15 R^1 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^2 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^3 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

20 R^4 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^5 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^6 es R^8 ;

25 R^7 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

30 R^8 es $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$, $-N_mR^{17}-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ o $-S_m(O)_r-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$;

R^9 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{10} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

35 R^{11} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{12} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

40 o R^{11} y R^{12} conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

R^{13} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{14} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

45 o R^{10} y R^{14} conjuntamente forman $-(CH_2)_t-$;

R^{15} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o hidroxialquilo;

50 R^{16} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ o $-C(O)NR^{18}R^{19}$, en el que fenilalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcocarbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, en la que en caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, entonces la suma de n, p y q es al menos de 1;

65 o R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;

o R¹³ y R¹⁵ conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R²³, R²⁴ y R²⁵;

5 o R¹¹ y R¹⁵ conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R²³, R²⁴ y R²⁵;

o R⁹ y R¹⁵ conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R²³, R²⁴ y R²⁵;

10 R¹⁷ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R¹⁸ es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

25 R¹⁹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

A¹ es CR²⁰;

30 A² es CR²¹;

A³ es CR²²;

35 R²⁰ es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R²¹ es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R²² es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

40 R²³, R²⁴ y R²⁵ están cada uno independientemente seleccionados de H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilo, -S(O)₂R¹⁸ -C(O)R¹⁸, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

50 en la que en caso de que m sea cero, entonces al menos uno de R²³, R²⁴ y R²⁵ es diferente de H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, amino, amino sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido, en el que amino sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos alquilo;

55 m es cero o 1, en el que en caso de que m sea 1, entonces la suma de n y p es 2, 3 o 4;

n es cero, 1 o 2;

60 p es cero, 1 o 2;

q es cero, 1 o 2;

r es cero, 1 o 2, en el que en caso de que m sea cero entonces r es cero;

65 t es cero, 1 o 2;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

5 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es H o alquilo.

10 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es alquilo.

En otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es metilo.

15 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² es H.

20 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R³ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R³ es H.

25 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁴ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁴ es H o alquilo.

30 Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁴ es H.

35 Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁵ es H o alquilo.

También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁵ es H.

40 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁶ es R⁸.

45 Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que es R⁷ es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo. Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que es R⁷ es H.

50 Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ y R⁷ conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

55 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁸ es $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$.

También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

60 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ es H, alquilo o cicloalquilo.

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ es H o alquilo.

65 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ es H.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁰ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

5 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁰ es H o alquilo.

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁰ es H.

10 También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹¹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

15 También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹¹ es H.

También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁰ y R¹¹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un doble enlace.

20 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹² es H.

25 También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹¹ y R¹² conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo.

Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹³ es H.

30 Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁴ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

35 Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁴ es H.

También un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁰ y R¹⁴ conjuntamente forman $-(CH_2)-$.

40 También un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁵ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o hidroxialquilo.

45 También un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁵ es H, alquilo o alcoxialquilo.

También un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁵ es H o alquilo.

50 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁵ es H.

55 También un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ y R¹⁵ conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R²³, R²⁴ y R²⁵.

60 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁶ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ o $-C(O)NR^{18}R^{19}$, en el que fenilalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi,

- alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, en la que en caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, entonces la suma de n, p y q es al menos de 1.
- 5
- También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{16} es H, hidroxialquilo, fenilalquilo, heterocicloalquilo sustituido con alquilo, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ o $-C(O)OR^{18}$, en la que en caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, entonces la suma de n, p y q es al menos 1. También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{16} es hidroxialquilo, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ o $-C(O)OR^{18}$.
- 10
- 15
- También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{16} es H, hidroxialquilo o fenilalquilo, en la que en caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, entonces la suma de n, p y q es al menos 1.
- 20
- También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{16} es H, hidroxietilo, hidroximetilbutilo o bencilo, en la que en caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, entonces la suma de n, p y q es al menos 1.
- 25
- También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{16} es hidroxialquilo o $-S(O)_2R^{18}$.
- 30
- Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{16} es hidroxialquilo.
- 35
- También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{16} es hidroxietilo, hidroximetilbutilo o bencilo.
- 40
- Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{16} es $-S(O)_2R^{18}$.
- 45
- Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{23} , R^{24} y R^{25} .
- 50
- Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxicarbonilo, oxo, triazolilalquilo y aminoalquilo sustituido, en el que aminoalquilo sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con de uno a dos alquilo.
- 55
- Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxialquilo y oxo.
- 60
- Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que el heterocicloalquilo formado por R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tiacinanilo, isotiazolidinilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo. Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que el heterocicloalquilo formado por R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tiacinanilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo.
- 65

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁵ y R¹⁶ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman 2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilo, 2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilo o isotiazolidinilo sustituido en el átomo de azufre con dos oxo.

5

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁵ y R¹⁶ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman 2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilo o 2-hidroximetil-5-oxopirrolidin-1-ilo.

10 Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁸ es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo y halógeno.

15

Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁸ es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo o heterocicloalquilo sustituido con de uno a tres alcoxi.

20

Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁸ es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo o heteroarilo sustituido con de uno a tres alcoxi.

25 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁸ es alquilo o heteroarilo sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y halógeno.

30 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁸ es heteroarilo sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y halógeno.

30

Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁸ es alquilo.

35

También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁸ es etilo.

40 Un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²⁰ es H o halógeno.

40

Un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²⁰ es H.

45 Un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²¹ es H, alquilo o halógeno.

45

Un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²¹ es H o alquilo.

50

También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²¹ es H.

55 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²² es H o halógeno.

55

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²³, R²⁴ y R²⁵ están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxicarbonilo, oxo, triazolilalquilo y aminoalquilo sustituido, en el que aminoalquilo sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con de uno a dos alquilo.

60

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²² es H.

65

También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²³, R²⁴ y R²⁵ están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxicarbonilo, oxo, triazolilalquilo y aminoalquilo sustituido, en el que aminoalquilo sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con de uno a dos alquilo.

5 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²³, R²⁴ y R²⁵ están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxialquilo y oxo.

10 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que al menos uno de R²³, R²⁴ y R²⁵ es diferente de hidrógeno.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que m es cero o 1, en la que en caso de que m sea 1, entonces la suma de n, p y q es 2, 3, 4, 5 o 6.

15 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que m es 1.

20 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que m es cero.

También otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que n es cero o 1.

25 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que n es cero.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que p es cero o 1.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que q es cero o 1.

35 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que q es cero.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que r es cero y m es cero.

40 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que t es 2.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que t es cero.

Los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de

50 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico;

éster [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilcarbamoil]-metílico del ácido acético;

2-hidroxi-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-acetamida;

55 6-[5-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

60 6-[5-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

65 6-[5-((S)-2-etilaminometil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

- 6-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-metil-6-[5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 5 6-(5-bencilamino-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 10 1-metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 15 [5-(1,4,4-trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 1-metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 20 1-metil-6-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 25 éster metílico del ácido (S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- 1-metil-6-[5-((S)-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 30 6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piracin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-(6-bencilamino-piracin-2-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 35 7-fluoro-6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piracin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-(6-bencilamino-piracin-2-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 40 éster *terc*-butílico del ácido 6-[6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piracin-2-il]-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
- éster *terc*-butílico del ácido 6-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
- 45 6-[5-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[6-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-piracin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 50 N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-2-sulfónico;
- 55 éster *terc*-butílico del ácido {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-carbámico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- 60 clorhidrato de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- N-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-propionamida;
- 65 6-[5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2]tiacinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de

- 5 éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-acetidin-1-carboxílico;
- 10 éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-acetidin-1-carboxílico;
- 15 éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;
- 20 éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;
- éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico;
- 25 éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- 30 éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- {3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-oxetan-3-il}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfónico;
- 35 [5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- {(S o R)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfónico;
- 40 {(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfónico;
- éster *terc*-butílico del ácido {(trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-carbámico;
- 45 6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 50 1-metil-6-[5-((S)-piperidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- clorhidrato de 1-metil-6-[5-(piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-((S)-1-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 55 clorhidrato de 6-[5-((S o R)-1-amino-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 60 clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- clorhidrato de 7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- clorhidrato de 1-metil-6-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 65 clorhidrato de 6-[5-(3-amino-oxetan-3-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

- clorhidrato de 6-[5-(acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 5 clorhidrato de 6-[5-((trans)-4-amino-ciclohexiloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-(1-amino-1-metil-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 10 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 6-[5-((S)-1-ciclopropanocarbonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 3-metil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-butiramida;
- 15 3,3,3-trifluoro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;
- 2-hidroxi-2-metil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;
- 20 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico;
- 1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-piperidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 25 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-trifluorometil-furan-3-
- 30 carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridacin-3-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico;
- 35 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 1-metil-6-[5-(1-propionil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 40 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridacin-4-carboxílico;
- 1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-((S)-1-ciclopropanocarbonil-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 45 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- 4-fluoro-2,6-dimetil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-benzamida;
- 50 1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dicloro-piridacin-4-carboxílico;
- 55 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-ciclopropil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- 60 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido pirimidin-2-carboxílico;
- 65 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metoxi-piridacin-3-carboxílico;

- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- 5 {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 10 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-piridacin-3-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-6-metil-piridacin-4-carboxílico;
- 15 1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico;
- 20 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- 25 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico;
- 30 {1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 35 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dicloro-piridin-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
- 40 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-fluoro-piridin-2-carboxílico;
- 45 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridin-2-carboxílico;
- 1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 50 7-fluoro-1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-trifluorometil-pirimidin-2-carboxílico;
- 55 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-piracin-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-piracin-2-carboxílico;
- 60 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piracin-2-carboxílico;
- [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 65 1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

- 1-metil-6-[5-(1-propionil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- N-{3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-oxetan-3-il}-propionamida;
- 5 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dicloro-piridacin-4-carboxílico;
- 10 7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-3-metoxi-piracin-2-carboxílico;
- 15 {(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico;
- 20 {1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 25 {1-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- {1-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 30 [5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 35 {1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- {1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico;
- 40 N-((trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil)-propionamida;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico;
- 45 7-fluoro-1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- éster *terc*-butílico del ácido (R)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico;
- 50 clorhidrato de 1-metil-6-[5-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 55 6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 3-cloro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida;
- 60 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metoxi-piridin-3-sulfónico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico;
- 65 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

- 3,4-dicloro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
- 5 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-piridin-3-sulfónico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
- 10 6-[5-((S)-1-etanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-(1-etanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico;
- 15 C,C,C-trifluoro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- 6-[5-((S)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-((S)-1-etanosulfonil-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 20 {1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 6-[5-((S)-1-etanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 25 6-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-(1-etanosulfonil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 30 {1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido etanosulfónico;
- {(trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 35 {(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- {(S o R)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 40 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (rac)-{2-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-propil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 45 (rac)-{ciclopropil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-metil}-amida del ácido etanosulfónico;
- (rac)-{1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 50 6-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- (rac)-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-propil}-amida del ácido etanosulfónico;
- etil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 55 metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- {1-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 60 isopropil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- (2-etoxi-etil)-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- (rac)-metil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 65 (rac)-etil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;

- metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 5 6-{5-[2-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-il)-etoxi]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- {(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 10 {(S o R)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 15 [4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- [4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- metil-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 20 metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- N-metil-N-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-propionamida;
- 25 metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico;
- 30 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- metil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 35 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- [5-(8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 40 [5-(8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [5-(8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 45 6-{5-[(3-etil-oxetan-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(7-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- [5-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 50 [5-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- [5-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 55 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido etanosulfónico;
- N-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;
- (rac)-N-{1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-propionamida;
- 60 éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- metil-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 65 [5-(8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;

- [4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- 5 clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-cloro-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 10 [4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- 15 clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 20 [4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- 25 clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 30 [4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 35 metil-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- {{(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 40 éster *terc*-butílico del ácido 5'-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-5,6-dihidro-4H-[3,3']bipiridinil-1-carboxílico;
- éster *terc*-butílico del ácido {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-carbámico;
- 45 [2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 50 [5-(3-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- [5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 55 metil-[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- clorhidrato de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 60 {{(R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 65 {{(R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;

- {(R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 5 {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 10 N-((trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 15 éster *terc*-butílico del ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico;
- {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-metil-amida del ácido etanosulfónico;
- 20 {(R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-cloro-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 25 {(R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- {(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- 30 clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 35 1-metil-6-{5-[(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- éster etílico del ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- 40 {(R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- {(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 45 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- éster *terc*-butílico del ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico;
- 50 N-((R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil)-propionamida;
- 6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-quinolin-2-ona;
- 55 [5-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- N-((R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-il]-etil)-propionamida;
- 60 N-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;
- N-((R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil)-propionamida;
- 65 {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de

- 5 6-[5-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
 6-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
 10 6-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
 6-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
 15 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
 1-metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
 20 6-[5-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 25 También otros ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de

- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
 1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
 30 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
 35 {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
 40 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
 7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
 45 {1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
 {1-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
 50 {1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
 {(trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-amida del ácido etanosulfónico;
 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 60 {1-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
 6-[5-[2-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-il)-etoxi]-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
 65 {(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;

{{S o R)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;

5 metil-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;

[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;

N-((trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil)-metanosulfonamida;

10 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

15 éster *terc*-butílico del ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico;

{2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-metil-amida del ácido etanosulfónico;

20 {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

1-metil-6-{5-[(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

25 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los procedimientos para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento son un objetivo de la invención.

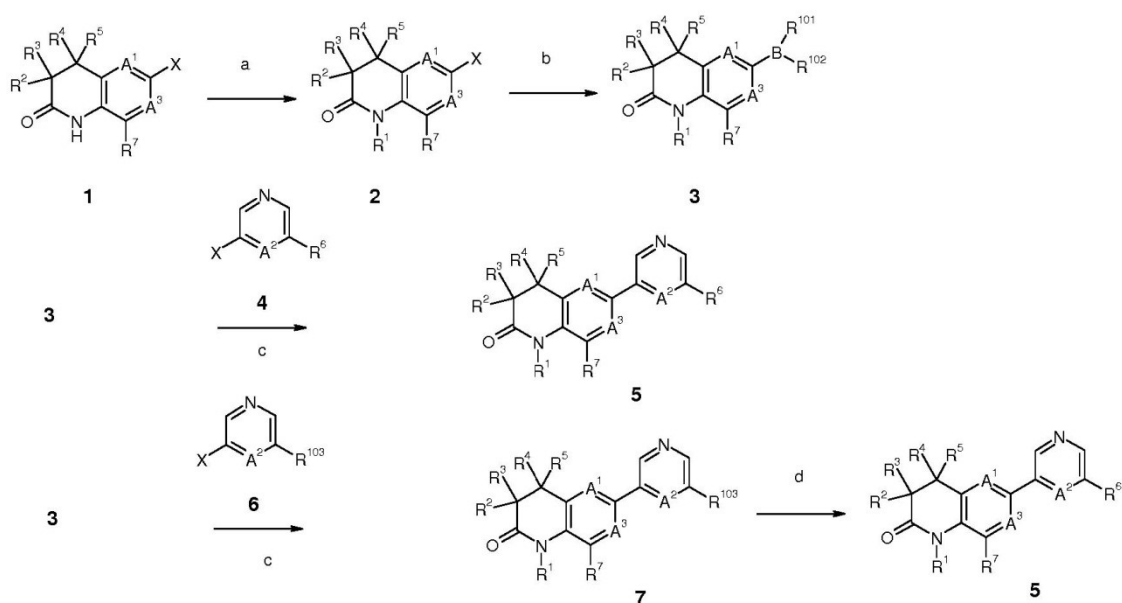
30 La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo en vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. En caso de que se produzca una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros durante una reacción, estos enantiómeros o diastereoisómeros se pueden separar por
35 procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por el experto en la técnica tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen la significación dada en el presente documento.

Las siguientes abreviaturas se usan en el presente texto:

40 AcOH = ácido acético, BOC = t-butiloxicarbonilo, BuLi = butillitio, CDI= 1,1-carbonildiimidazol, CH₂Cl₂ = diclorometano, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-pirimid[1,2-a]acepina, DCE = 1,2-dicloroetano, DCM = diclorometano, DIBALH = hidruro de di-*i*-butilaluminio, DCC = N,N'-díciclohexilcarbodiimida, DMA = N,N'-dimetilacetamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = N,N'-dimetilformamida, EDCI = clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Et₂O = éter dietílico, Et₃N = trietilamina, eq = equivalentes, HATU = O-hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento, HOBT = 1-hidroxibenzo-triazol, base de Hünig = iPr₂NEt = N-etildiisopropilamina, IPC= control durante el procedimiento, LAH = hidruro de litio y aluminio, LDA = diisopropilamida de litio, LiBH₄ = borohidruro de litio, MeOH = metanol, NaBH₃CN, cianoborohidruro de sodio, NaBH₄ = borohidruro de sodio, NaI = yoduro de sodio, Red-Al = hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, TA = temperatura ambiente, TBDMSCl = cloruro de t-butildimetilsililo, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, cuant = cuantitativo.

50

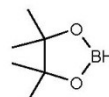
Esquema 1a



X es halógeno o OSO_2CF_3

R^{101} y R^{102} , por ejemplo, conjuntamente con el átomo de boro al que están unidos forman

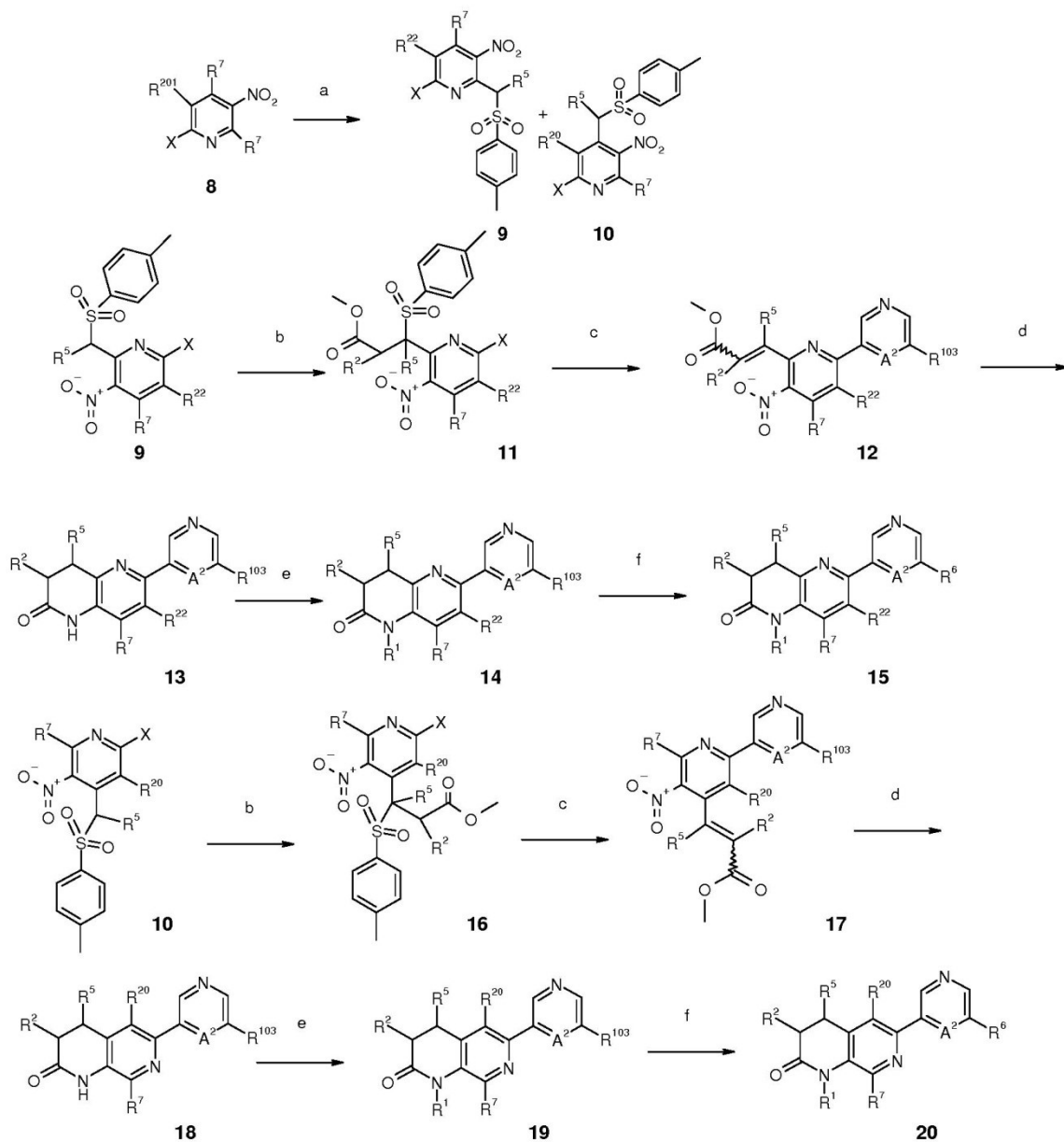
R^{103} representa sustituyentes como se muestra, por *ejemplo*, en los esquemas 2a y 2b, que permiten la transformación adicional en R^6 en una fase posterior en la síntesis



- Los compuestos de lactama 1 (esquema 1a) son conocidos o se pueden preparar por procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por el experto en la técnica (véase además el esquema 1b para síntesis alternativas de los compuestos 5 y 7); los compuestos 1 se pueden alquilar en el nitrógeno usando una base como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de sodio o potasio, seguido de adición de un agente alquilante de fórmula $\text{R}^1\text{-X}$, en la que Y es halógeno, tosilato o mesilato, en un disolvente como DMF o THF preferentemente en un intervalo de temperaturas de entre 0 °C y aproximadamente 80 °C dando las lactamas N-alquiladas 2 (etapa a).
- La reacción de las lactamas 2 con, por ejemplo, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-*bi*(1,3,2-5-dioxaborolano) en disolventes como dimetilsulfóxido o dioxano en presencia de acetato de potasio y catalizadores como dicloruro de (1,1'-*bis*-difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II) (complejo 1:1 con diclorometano) a temperaturas de hasta a aproximadamente 100 °C da los compuestos de éster borónico 3 (etapa b). La condensación de los compuestos de éster borónico 3 con los haluros de arilo adecuados 4 o 6 (para síntesis posibles de los haluros de arilo 4 o 6, véanse los esquemas 2) se puede realizar usando las condiciones de *Suzuki*, por ejemplo, en presencia de catalizadores, tales como acetato de *tri*-*o*-tolilfosfino/paladio(II), *tetraquis*-(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de *bis*-(trifenilfosfina)paladio(II) o dicloro[1,1'-*bis*(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II) opcionalmente en forma de un complejo de diclorometano (1:1), y en presencia de una base, tal como fosfato de potasio acuoso o no acuoso, carbonato de sodio o potasio, en un disolvente, tal como dimetilsulfóxido, tolueno, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, y en una atmósfera inerte tal como argón o nitrógeno, en un intervalo de temperaturas preferentemente entre temperatura ambiente y aproximadamente 130 °C dando lugar a los aductos 5 o 7 (etapas c). Los compuestos 7 se pueden transformar además en compuestos de fórmula general 5 por procedimientos descritos en los siguientes esquemas, los ejemplos o por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (etapa d).
- Los compuestos de halonitropiridina 8 (esquema 1b) con al menos un sustituyente hidrógeno R^7 orto con respecto al grupo nitro reaccionan con 1-cloro-1- R^5 -metanosulfonyl-4-metil-benceno en disolventes como THF y en presencia de una base como *terc*-BuOK en un intervalo de temperaturas de entre -78 °C y temperatura ambiente para dar las sulfonas regioisómeras 9 y 10 (etapa a). El tratamiento de las sulfonas 9 y 10 con un compuesto de éster del ácido haloacético en un disolvente como *N,N*-dimetilformamida y en presencia de una base débil como, por ejemplo, carbonato de sodio o potasio preferentemente en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y aproximadamente 80 °C da los aductos de éster de ácido acético 11 y 16 (etapa b). Las reacciones de *Suzuki* de los aductos 11 y 16 con derivados de ácido heteroarilborónico adecuados en condiciones como se describe para la etapa c (esquema 1a) da los aductos 12 y 17 que contienen restos de éster acrílico por eliminación concomitante de los grupos 4-metilbencenosulfonylo (etapa c). La hidrogenación

- 5 catalítica, por ejemplo, usando Pd/C y AcOH en metanol a temperatura elevada y con presión de H₂ de aproximadamente 0,34-1,38 MPa (50-200 psi) da los compuestos de lactama **13** y **18** (etapa d). El tratamiento de los compuestos de lactama **13** y **18** con un agente alquilante como un haluro de alquilo o cicloalquilo, tosilato de alquilo o cicloalquilo o un mesilato de alquilo o cicloalquilo en un disolvente como THF o *N,N*-dimetilformamida en presencia de una base como hidruro de sodio o potasio preferentemente alrededor de 0 °C da los compuestos de lactama alquilados **14** y **19** (etapa e). Los compuestos de lactama alquilados **14** y **19** se pueden transformar además en los compuestos de fórmula general **15** o **20** por procedimientos descritos en los siguientes esquemas, los ejemplos o por procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica (etapa f).

Esquema 1b

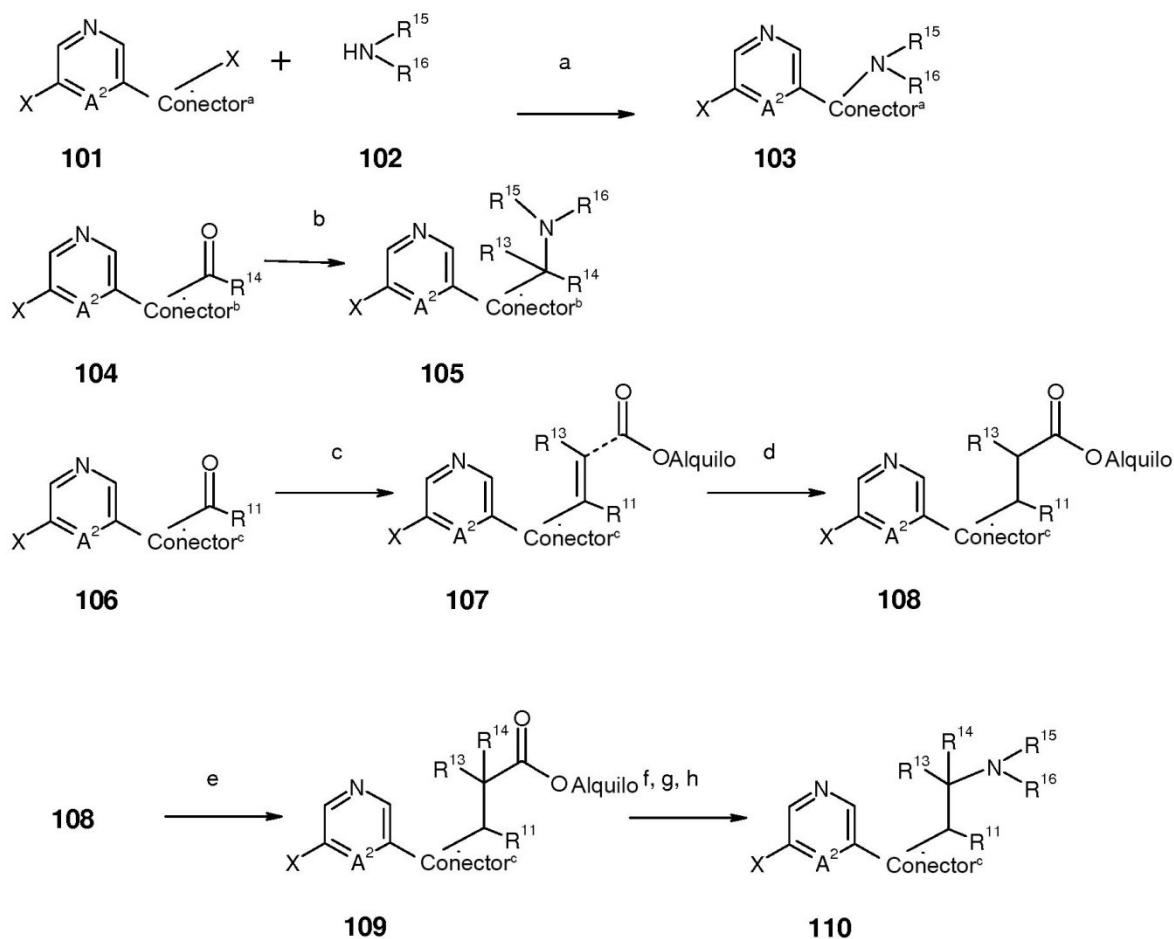


X es halógeno o OSO₂CF₃

R¹⁰³ representa sustituyentes como se muestra, por *ejemplo*, en los esquemas 2a y 2b, que permiten la transformación adicional en R⁶ en una fase posterior en la síntesis

R²⁰¹ es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo

Esquema 2a



X es halógeno o OSO₂CF₃

Los esquemas 2a y 2b describen síntesis posibles de los compuestos de haluro de arilo **103**, **105**, **110**, **114**, **117** y **121** que corresponden a los haluros de arilo **4** y **6** en el esquema 1. Los términos conector usados en el esquema 2a se definen como sigue:

Conector^a = -O_m-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q-, -N_mR¹⁷-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q- o -S_m(O)_r-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q-;

Conector^b = -O_m-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-, -N_mR¹⁷-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p- o -S_m(O)_r-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-;

Conector^c = -O_m-(CR⁹R¹⁰)_n-, -N_mR¹⁷-(CR⁹R¹⁰)_n- o -S_m(O)_r-(CR⁹R¹⁰)_n-.

Los compuestos **101** (esquema 2a) que portan un conector^a alifático reaccionan con los compuestos amino **102** *per se* o bien después de la formación de anión por ejemplo, con hidruro de sodio en disolventes como *N,N'*-dimetilformamida en un intervalo de temperaturas de entre 0 °C y aproximadamente 100 °C para formar aductos **103** (etapa a). Los compuestos **101** en los que el conector^a está ausente reaccionan con los compuestos amino **102** (R¹⁶ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, haloalcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido) directamente en presencia de una base como la base de Hünig en un disolvente como butanol y temperatura elevada o bien usando reacciones de aminación catalizadas con Pd(0) (acoplamiento de *Buchwald-Hartwig*) en una atmósfera inerte tal como argón o nitrógeno en presencia de un catalizador de paladio tal como *tris*(dibencilidenaetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃) o acetato de paladio(II) (Pd(COOCH₃)₂), un ligando de fosfina como trifenilfosfina, *rac*-2,2'-*bis*(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (*rac*-BINAP) o (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfina)ferrocenil]etilid-*terc*-butilfosfina y una base tal como CS₂CO₃ o KO*terc*-Bu en un disolvente

como tolueno, etanol o agua o mezclas de los mismos a temperatura ambiente o temperaturas elevadas, con lo que se puede lograr el calentamiento de forma convencional o por irradiación de microondas para dar los aductos sustituidos **103** en los que el conector^a está ausente (etapa a).

5 Los compuestos **101** en los que el conector^a está ausente reaccionan con los compuestos de amino **102** (R^{16} es $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ o $-C(O)NR^{18}R^{19}$) en disolventes como 1,4-dioxano, en presencia de yoduro de cobre(I), carbonato de potasio o cesio, y un compuesto 1,2-diamino quelante como *N,N'*-dimetiletilendiamina o *trans*-1,2-diaminohexano, a temperaturas elevadas, preferentemente con la ayuda de calentamiento con microondas para dar los aductos sustituidos **103** en los que el conector^a está ausente (etapa a).

15 Los procedimientos de aminación reductora adecuados como, por ejemplo, tratamiento de aldehídos o cetonas **104** y restos amino adecuados con $NaBH(OAc)_3$ en un procedimiento de una etapa en un disolvente como metanol preferentemente alrededor de temperatura ambiente o en un procedimiento de dos etapas por un primer tratamiento con isopropóxido de titanio(IV) en disolventes como metanol o tolueno preferentemente a temperaturas de entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los disolventes seguido de reacción con $NaBH_4$ preferentemente entre 0 °C y temperatura ambiente convierte los aldehídos o cetonas **104** en compuestos amino **105**; de forma alternativa las iminas obtenidas después del tratamiento con isopropóxido de titanio(IV) se pueden evaporar, a continuación redisolver en un disolvente como THF y tratarse con un reactivo de Grignard $R^{13}MgX$, preferentemente entre -40 °C y 0 °C dando lugar a los compuestos amino **105** que portan el sustituyente R^{13} específico (etapa b).

25 Los aldehídos y cetonas **106** reaccionan en reacciones de *Horner-Emmons* usando, por ejemplo, reactivos como (metoxicarbonil)metilfosfonato de dimetilo, que portan opcionalmente un R^{13} adicional sustituido en el grupo metileno, y una base como hidruro de sodio en un disolvente como tetrahidrofurano preferentemente entre aproximadamente 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente para dar los ésteres insaturados **107** (etapa c). La reducción del doble enlace en los ésteres insaturados **107** se puede realizar, por ejemplo, usando una mezcla de cloruro de níquel y borohidruro de sodio como agentes reductores en disolventes como metanol preferentemente entre aproximadamente 0 °C y temperatura ambiente dando lugar a los compuestos de éster **108** (etapa d). Los ésteres alfa mono o disustituidos **109** se pueden sintetizar a partir de los ésteres **108**, por tratamiento con una base como LDA o HMDS en disolventes como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido de adición de uno o secuencialmente dos haluros de alquilo diferentes, una reacción realizada preferentemente entre -78 °C y temperatura ambiente (etapa e). Los ésteres **109** se pueden transformar además en los compuestos amino **110** adecuados para funcionar como compuestos **4** o **6** en el esquema 1, por ejemplo, por formación de amida con amoníaco en metanol alrededor de temperatura ambiente, reordenamiento de *Hofmann*, tratamiento con hidróxido de sodio, y bromo en un disolvente como etanol preferentemente entre aproximadamente 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y posterior introducción de los sustituyentes R^{15} y R^{16} (etapas f, g, h) por procedimientos conocidos para el experto en la técnica.

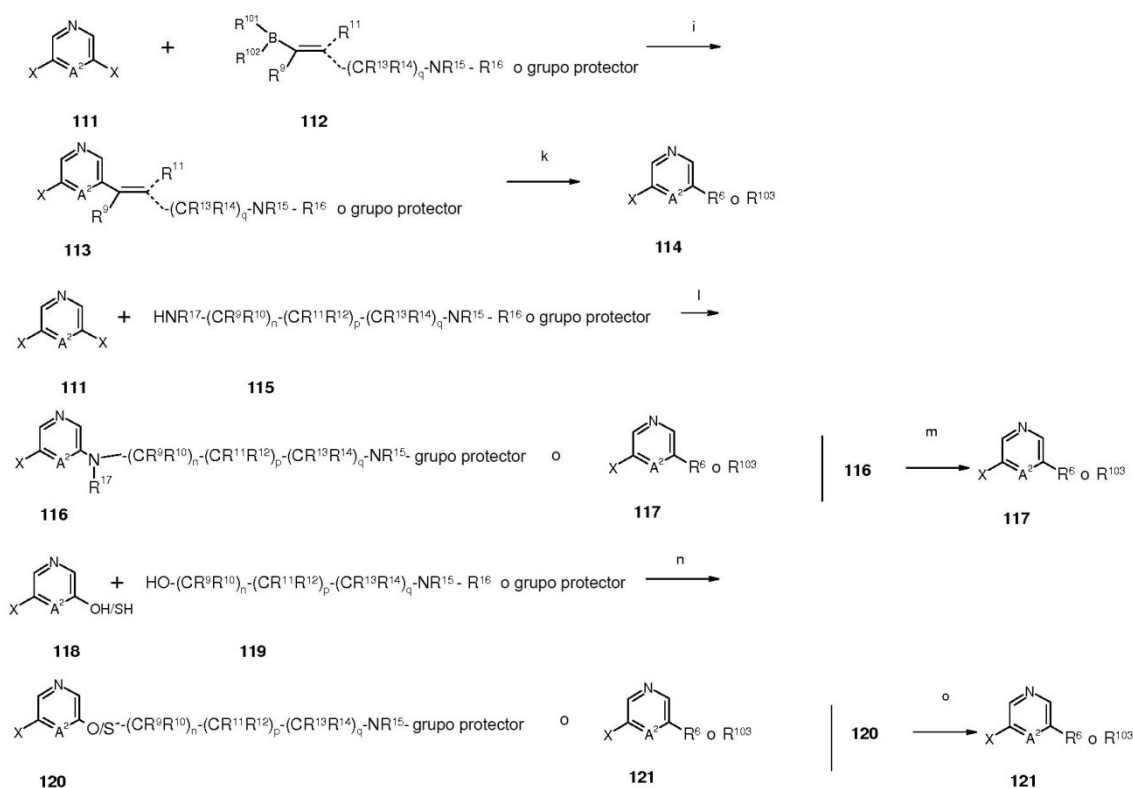
40 Los compuestos de amino **110** también se pueden obtener por hidrólisis de los ésteres **109** en los correspondientes ácidos seguido de tratamiento con difenilfosforilacida, TEA en un disolvente como tolueno preferentemente a reflujo y posterior tratamiento con, por ejemplo, trimetilsilanoato de sodio en un disolvente como THF preferentemente alrededor de TA seguido de la posterior introducción de los sustituyentes R^{15} y R^{16} (etapas f, g, h) por procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

45 Los compuestos heteroaromáticos dihalógeno o ditriflato sustituidos **111** (esquema 2b) reaccionan con derivados de ácido borónico insaturados **112** en condiciones de *Suzuki* como se describe en el esquema 1, etapa c, a aductos **113** (etapa i). La retirada del doble enlace en los compuestos **113** por ejemplo, por hidrogenación catalítica, seguido de modificaciones sintéticas estándar adicionales transforma los compuestos **113** en sintonas **114** (etapa k).

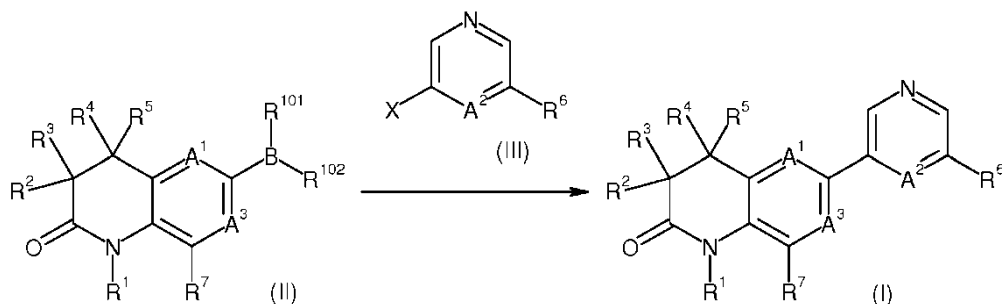
50 La reacción de los compuestos **111** con los compuestos amino **115**, realizada en condiciones como se describe para la transformación de los compuestos **101** en los que el conector^a está ausente en los compuestos **103**, da los compuestos **116** o **117** (etapa l). Los compuestos **116** se pueden transformar por modificaciones sintéticas estándar adicionales en sintonas **117** (etapa m).

60 Los fenoles o tiofenoles **118** reaccionan con los alcoholes **119** en condiciones de *Mitsunobu* por ejemplo, con trifenilfosfina y azodicarboxilato o di-(4-clorobencil)azodicarboxilato de di-*terc*-butilo, diisopropilo, dietilo, como reactivos en disolventes como tolueno, diclorometano o tetrahidrofurano preferentemente a temperatura ambiente para dar los aductos **120** o **121** (etapa n). Los compuestos **120** se pueden transformar por modificaciones adicionales en sintonas **121**, dichas modificaciones incluyen la oxidación en el azufre en el respectivo sulfóxido o sulfona, por ejemplo, usando ácido *m*-cloroperbenzoico (etapa o).

Esquema 2b



5 También un modo de realización de la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III);



10 en la que A^1 , A^2 , A^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se define en la reivindicación 1 y en la que X es halógeno o triflato, R^{101} y R^{102} son alquilo, cicloalquilo o conjuntamente con el átomo de boro al que están unidos forman conjuntamente un borolanilo.

15 En particular en presencia de catalizadores, tales como acetato de *tri-o*-tolilfosfina/paladio(II), *tetraquis*-(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) o dicloro[1,1'-*bis*(difenilfosfina)-ferroceno]paladio(II) opcionalmente en forma de un complejo de diclorometano (1:1), y en presencia de una base, tal como fosfato de potasio acuoso o no acuoso, carbonato de sodio o potasio, en un disolvente, tal como dimetilsulfóxido, tolueno, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, y en una atmósfera inerte tal como argón o nitrógeno, en un intervalo de temperaturas en particular entre temperatura ambiente y aproximadamente 130 °, en la que A^1 , A^2 , A^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se define en la reivindicación 1 y en la que X es halógeno o triflato,

R¹⁰³ y R¹⁰⁴ son alquilo, cicloalquilo o conjuntamente con el átomo de boro al que están unidos forman conjuntamente un borolanilo.

5 También un objetivo de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

Asimismo, un objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

10 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

15 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de insuficiencia cardíaca congestiva.

20 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de hipertensión.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de hiperaldosteronismo primario.

25 Un modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

30 También un modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica.

35 También un modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia cardíaca congestiva.

También un modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de hipertensión.

40 También un modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de hiperaldosteronismo primario.

45 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

50 También un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica.

55 También un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia cardíaca congestiva.

También un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de hipertensión.

60 También un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de hiperaldosteronismo primario.

65 También se divulga un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing, procedimiento que

comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

5 También se divulga un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

10 También se divulga un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia cardíaca congestiva, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

15 También se divulga un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de hipertensión, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

20 También se divulga un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de hiperaldoosteronismo primario, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, cuando se fabrica de acuerdo con una cualquiera de los procedimientos descritos.

Procedimientos de ensayo

25 En el presente documento se identificó el uso de la línea celular G-402 como célula huésped para expresar ectópicamente (de forma transitoria o estable) enzimas de la familia de CYP11. Específicamente, se desarrollaron células G-402 estables que expresaban ectópicamente actividad enzimática de CYP11B1 humana, CYP11B2 humana, CYP11A1 humana, CYP11B1 de macaco de Java o CYP11B2 de macaco de Java. De forma importante, la línea celular identificada G-402 expresa cofactores (adrenodoxina y adrenodoxina reductasa) importantes para la actividad de la familia de CYP11 y no se detectó actividad enzimática pertinente de la familia de CYP11 (en comparación con células H295R) en estas células. Por lo tanto, la línea celular G-402 es adecuada de forma única como célula huésped para la expresión ectópica de enzimas de la familia de CYP11.

30 Se pueden obtener células G-402 de ATCC (CRL-1440) y se derivaron originalmente de un leiomioblastoma renal.

35 Los plásmidos de expresión contienen el ORF para CYP11B1 o bien CYP11B2 humana/de macaco de Java bajo el control de un promotor adecuado (promotor de CMV) y un marcador de resistencia adecuado (neomicina). Usando standard técnicas, se transfecta el plásmido de expresión en células G-402 y a continuación se seleccionan estas células por expresar los marcadores de resistencia dados. A continuación, se seleccionan los clones celulares individuales y se evalúan por presentar la actividad enzimática deseada usando 11-desoxicorticosterona (Cyp11B2) o 11-desoxicortisol (Cyp11B1) como sustrato.

45 Se establecieron células G-402 que expresaban las construcciones de CYP11 como se describe anteriormente y se mantuvieron en medio modificado 5a de McCoy, n.º catálogo ATCC 30-2007 que contenía FCS al 10 % y 400 µg/ml de G418 (Geneticin) a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %/95 % de aire. Se realizaron ensayos enzimáticos celulares en medio DMEM/F12 que contenía FCS tratado con carbón al 2,5 % y concentración apropiada de sustrato (11-desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol o corticosterona 0,3-10 µM). Para someter a ensayo la actividad enzimática, se sembraron células en placas de 96 pocillos y se incubaron durante 16h. A continuación, se transfiere una alícuota del sobrenadante y se analiza para determinar la concentración del producto esperado (aldosterona para CYP11B2; cortisol para CYP11B1). Se pueden determinar las concentraciones de estos esteroides usando ensayos de HTRF de CisBio analizando aldosterona o bien cortisol.

50 Se puede usar la inhibición de la liberación de los esteroides producidos como medida de la inhibición enzimática respectiva por los compuestos de prueba añadidos durante el ensayo enzimático celular. Se calcula la inhibición dependiente de la dosis de la actividad enzimática por un compuesto por medio de representación de concentraciones de inhibidor añadido (ejes x) frente a nivel de esteroide/producto medido (ejes y). A continuación, se calcula la inhibición ajustando la función sigmoide de 4 parámetros (modelo de Morgan-Mercer-Flodin (MMF)) a los puntos de datos brutos usando el procedimiento de mínimos cuadrados:

$$y = \frac{AE + Cx^D}{E + x^D}$$

60 en la que, A es el valor y máximo, B es el factor CE₅₀ determinado usando XLFit, C es el valor y mínimo y D es el valor de pendiente.

El valor máximo A corresponde a la cantidad de esteroide producido en ausencia de un inhibidor, el valor C corresponde a la cantidad de esteroide detectado cuando se inhibe totalmente la enzima.

5 Se sometieron a prueba los valores de CE₅₀ para los compuestos reivindicados en el presente documento con el sistema de ensayo basado en G402 descrito. Se sometió a prueba la actividad enzimática de Cyp11B2 en presencia de desoxicorticosterona 1 µM y cantidades variables de inhibidores; se sometió a prueba la actividad enzimática de Cyp11B1 en presencia de desoxicortisol 1 µM y cantidades variables de inhibidores.

Ejemplo	CE ₅₀ de CYP11B2 humana µM	CE ₅₀ de CYP11B1 humana µM
1	0,170	3,70
2	0,430	>3
3	0,715	>3
4	0,011	0,35
5	0,019	1,08
6	0,098	3,34
7	0,056	0,57
8	0,049	2,33
9	0,829	>10
10	0,020	0,17
11	0,076	0,41
12	0,002	0,05
13	0,319	17,89
14	0,308	1,57
15	0,019	1,20
16	0,011	0,86
17	4,649	>10
18	0,058	0,75
19	0,023	0,80
20	0,003	0,02
21	0,021	0,26
22	0,025	0,10
23	0,032	0,39
24	0,007	0,22
25	0,005	0,11
26	0,018	0,57
27	0,007	0,27
28	0,121	0,78
29	0,260	5,56
30	0,170	10,22
31	0,172	>3
32	1,293	>10
33	1,256	>10
34	0,416	29,22
35	0,325	>10
36	0,071	2,57
37	0,044	1,59
38	0,081	1,50
39	0,010	0,12
40	0,015	0,75
41	0,067	5,56
42	0,028	0,16
43	0,040	1,56
44	0,005	0,568
45	0,087	0,863
46	0,005	0,298
47	0,003	0,061
48	0,049	0,392
49	0,271	1,003
50	0,003	0,024
51	0,032	1,872

Ejemplo	CE ₅₀ de CYP11B2 humana µM	CE ₅₀ de CYP11B1 humana µM
52	0,030	0,139
53	0,008	0,453
54	n.d.	3,855
55	0,682	11,133
56	0,040	0,587
57	0,026	0,393
59	0,033	0,710
60	0,685	n.d.
61	0,508	20,108
62	0,177	8,543
63	0,731	15,994
64	0,423	12,328
65	0,315	13,084
66	0,710	n.d.
67	0,160	7,675
68	0,350	33,719
69	0,411	3,492
70	0,202	15,608
71	0,081	2,497
72	0,007	0,101
73	0,017	0,575
74	0,286	n.d.
75	0,008	0,509
76	0,023	0,452
77	0,042	0,223
78	0,121	1,145
79	0,035	0,302
80	0,043	0,493
81	0,172	4,635
82	0,008	0,020
83	0,009	0,046
84	0,034	0,526
85	0,003	0,048
86	0,004	0,108
87	0,017	1,066
88	0,001	0,013
89	0,014	0,276
90	0,011	1,497
91	0,043	3,068
92	0,016	0,632
93	0,023	0,613
94	0,023	1,336
95	0,017	1,781
96	0,022	1,676
97	0,006	0,111
98	0,011	0,360
99	0,035	1,117
100	0,007	0,140
101	0,002	0,179
102	0,014	1,441
103	0,015	2,927

Ejemplo	CE ₅₀ de CYP11B2 humana µM	CE ₅₀ de CYP11B1 humana µM
104	0,010	0,094
105	0,086	2,581
106	0,020	2,683
107	0,002	0,044
108	0,032	1,110
109	0,078	0,712
110	0,006	0,187
111	0,004	0,081
112	0,006	0,151
113	0,075	1,575
114	0,008	0,142
115	0,001	0,014
116	0,003	0,081
117	0,008	0,121
118	0,004	0,682
119	0,006	0,075
120	0,000	0,008
121	0,019	1,371
122	0,009	0,535
123	0,062	2,917
124	0,005	0,138
125	0,003	0,154
126	0,007	0,642
127	0,012	0,400
128	0,119	2,286
129	0,030	0,613
130	0,162	10,483
131	0,003	0,440
132	0,029	4,800
133	0,010	0,837
134	0,003	0,094
135	0,006	0,163
136	0,047	2,433
137	0,006	0,872
138	0,003	0,267
139	0,018	0,455
140	0,114	6,646
141	0,856	19,889
142	0,003	0,380
143	0,009	0,051
144	0,004	0,460
145	0,175	3,779
151	0,005	0,090
152	0,154	4,752
153	0,375	11,100
154	0,114	1,427
155	0,047	0,589
156	0,155	1,374
157	0,463	3,256
158	0,239	6,429
159	0,180	7,933
160	0,113	0,716
161	0,001	0,008
162	0,062	2,853
163	0,061	2,387
164	0,009	0,207
165	0,013	0,494
166	0,022	1,206
167	0,018	0,898

Ejemplo	CE ₅₀ de CYP11B2 humana µM	CE ₅₀ de CYP11B1 humana µM
168	0,014	0,273
169	0,035	0,850
170	0,015	0,699
171	0,009	0,420
172	0,001	0,069
173	0,031	0,800
174	0,033	1,225
175	0,007	0,688
176	0,128	n.d.
177	0,117	8,464
178	0,010	0,535
179	0,012	0,169
180	0,033	1,891
181	0,025	2,320
182	0,006	0,302
183	0,004	0,268
184	0,227	9,741
185	0,633	9,289
186	0,011	0,199
187	0,027	0,705
188	0,014	0,572
189	0,002	0,093
190	0,007	0,442
191	0,010	0,777
192	0,029	1,981
193	0,022	1,009
194	0,041	1,704
195	0,001	0,056
196	0,008	0,514
197	0,004	0,062
198	0,007	0,188
199	0,003	0,028
200	0,001	0,031
201	0,024	0,436
202	0,013	0,170
203	0,083	4,957
204	0,020	2,237
205	0,097	4,025
206	0,010	0,237
207	0,044	2,543
208	0,059	4,202
209	0,162	7,544
210	0,030	1,344
211	0,005	0,119
212	0,051	4,834
213	0,041	0,834
214	0,030	0,104
216	0,042	0,879
217	0,029	1,256
218	0,029	1,196
219	0,012	0,557
220	0,002	0,040
222	0,004	1,008
223	0,036	2,855
224	0,006	0,173
225	0,006	0,691
226	0,011	1,767
227	0,004	0,157
228	0,009	0,356

Ejemplo	CE ₅₀ de CYP11B2 humana μ M	CE ₅₀ de CYP11B1 humana μ M
229	0,010	0,656
230	0,001	0,007
231	0,019	0,802
232	0,001	0,016
233	0,013	0,219
234	0,027	2,258
235	0,109	4,662
236	0,003	0,077
237	0,008	0,143
238	0,005	0,513
239	0,021	0,401
240	0,250	15,012
241	0,007	0,251
242	0,100	3,686
243	0,001	0,026
244	0,002	0,075
245	0,001	0,072
246	0,013	4,723
247	0,005	0,069
248	0,000	0,007
249	0,014	0,261
250	0,035	1,247

Ejemplo	CE ₅₀ de CYP11B2 humana μ M	CE ₅₀ de CYP11B1 humana μ M
251	0,001	0,006
252	0,026	0,468
253	0,193	4,475
254	0,001	0,049
255	0,013	1,325
256	0,008	0,158
257	0,022	0,679
258	0,013	0,291
259	0,001	0,154
260	0,000	0,001
261	0,062	1,222
262	0,084	1,817
263	3,101	n.d.
264	0,024	2,921
265	0,009	0,623
266	0,054	0,623
267	0,001	0,236

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describe en el presente documento tienen valores de CE₅₀ (CYP11B2) de entre 0,000001 μ M y 1000 μ M, los compuestos particulares tienen valores de CE₅₀ (CYP11B2) de entre 0,00005 μ M y 500 μ M, los compuestos particulares adicionales tienen valores de CE₅₀ (CYP11B2) de entre 0,0005 μ M y 5 μ M. Estos resultados se han obtenido usando el ensayo enzimático descrito.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos (por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía interna, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo, en forma de pulverizadores nasales) o por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía parenteral, tal como por vía intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones inyectables).

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con adyuvantes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales del mismo, etc., por ejemplo, como dichos adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

20 Los adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

25 Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

30 Los adyuvantes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles líquidos o semisólidos, etc.

35 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que incrementan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar en límites amplios y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo aproximadamente 300 mg por persona), dividida en preferentemente 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades. Quedará claro, sin embargo, que el límite superior dado en el presente documento se puede exceder cuando se demuestre que está indicado.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por aldosterona.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables en el presente documento presentan también una inhibición variable de CYP11B1. Estos compuestos se pueden usar para la inhibición de CYP11B1 en combinación con la inhibición variable de CYP11B2. Dichos compuestos se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de afecciones que presentan producción/niveles de cortisol excesivos o niveles tanto de cortisol como de aldosterona excesivos (por ejemplo, síndrome de Cushing, pacientes con traumatismo por quemaduras, depresión, trastornos por estrés postraumático, estrés crónico, adenomas corticotropos, enfermedad de Cushing).

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de afecciones cardiovasculares (incluyendo hipertensión e insuficiencia cardíaca), afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones vasculares, afecciones inflamatorias, dolor, retinopatía, neuropatía (tal como neuropatía periférica), insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción barorreceptora; enfermedades fibróticas, depresión y similares.

Las afecciones cardiovasculares incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, arritmia, fibrilación arterial, lesiones cardíacas, disminución de la fracción de eyección, disfunción diastólica y sistólica del corazón, necrosis fibrinoidea de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía hipertrófica, deterioro de la distensibilidad arterial, deterioro del llenado diastólico, isquemia, hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica y vascular, infarto de miocardio, lesiones necróticas miocárdicas, lesiones necróticas miocárdicas, arritmias cardíacas, prevención de muerte súbita de causa cardíaca, reestenosis, apoplejía, daño vascular.

Las afecciones renales incluyen insuficiencia renal aguda y crónica, insuficiencia renal terminal, disminución del aclaramiento de creatinina, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefropatía diabética, expansión de la matriz mesangial reticulada con o sin hiper celularidad significativa, trombosis focal de capilares glomerulares, necrosis fibrinoide global, glomeruloesclerosis, lesiones isquémicas, nefroesclerosis maligna (tal como retracción isquémica, microalbuminuria, nefropatía, proteinuria, flujo sanguíneo renal reducido, arteriopatía renal, hinchazón y proliferación de células intracapilares (endoteliales y mesangiales) y/o extracapilares (semilunas).

Las afecciones hepáticas incluyen, pero no se limitan a, cirrosis hepática, ascitis hepática, congestión hepática, esteatohepatitis no alcohólica y similares.

Las afecciones vasculares incluyen, pero no se limitan a, vasculopatía trombótica (tal como necrosis fibrinoide parietal, extravasación y fragmentación de glóbulos rojos y trombosis luminal y/o parietal), arteriopatía proliferativa (tal como células de la mioíntima inflamada rodeadas por matriz extracelular mucinosa y engrosamiento nodular), aterosclerosis, disminución de la distensibilidad vascular (tal como rigidez, reducción en la distensibilidad ventricular y reducción en la distensibilidad vascular), disfunción endotelial y similares.

Las afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, artritis (por ejemplo, artrosis), enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)) y similares.

El dolor incluye, pero no se limita a, dolor agudo, dolor crónico (por ejemplo, artralgia) y similares.

El edema incluye, pero no se limita a, edema de tejido periférico, congestión hepática, congestión esplénica, ascitis hepática, congestión respiratoria o pulmonar y similares.

Las insulinopatías incluyen, pero no se limitan a, resistencia a la insulina, diabetes *mellitus* de tipo I, diabetes *mellitus* de tipo II, sensibilidad a la glucosa, estado prediabético, síndrome metabólico y similares.

Las enfermedades fibróticas incluyen, pero no se limitan a, fibrosis miocárdica e intrarrenal, fibrosis intersticial renal y fibrosis hepática.

Además, también los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento se pueden usar para el tratamiento o profilaxis afección cardiovascular

seleccionada del grupo que consiste en hipertensión, insuficiencia cardíaca (en particular, insuficiencia cardíaca tras infarto de miocardio), hipertrofia ventricular izquierda y apoplejía.

5 En otro modo de realización, la afección cardiovascular es hipertensión.

En otro modo de realización, la afección cardiovascular es insuficiencia cardíaca.

En otro modo de realización, la afección cardiovascular es hipertrofia ventricular izquierda.

10 En otro modo de realización, la afección cardiovascular es apoplejía.

En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de afección renal.

15 En otro modo de realización, la afección renal es nefropatía.

En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de diabetes *mellitus* de tipo II.

20 En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la diabetes *mellitus* de tipo I.

La invención se ilustra a continuación en el presente documento por los ejemplos, que no tienen carácter limitante.

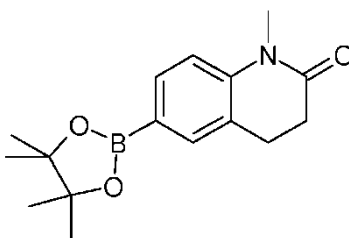
25 En caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros se pueden separar por procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos conocidos para el experto en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización.

30 Ejemplos

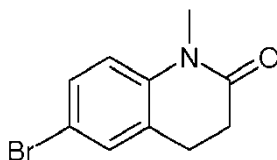
Todos los ejemplos e intermedios se prepararon en atmósfera de argón si no se especifica de otro modo.

35 Intermedio A-1

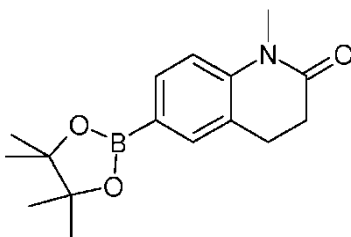
1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



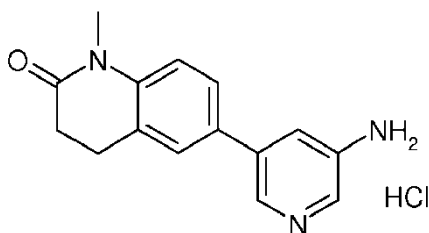
40 [A] 6-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



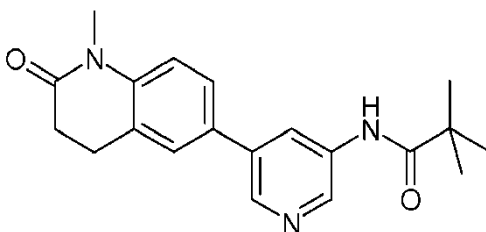
45 A una solución de 6-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (5 g, 22,1 mmol) en DMF (100 ml) enfriada hasta 0 °C se le añadió *terc*-butóxido de potasio (4,96 g, 44,2 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 min. A continuación, se añadió yoduro de metilo (4,08 g, 28,8 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante la noche. Se añadió más MeI (1,25 g, 8,86 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C hasta la finalización de la reacción. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se vertió en 100 ml de HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 30 % de EtOAc-heptano para dar el compuesto del título (4,23 g, 80 %) como un sólido blanquecino. EM: 240,0, 242,1 (M+H⁺).

[B] 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

5 Se cargó un matraz con 6-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (3 g, 12,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,81 g, 15,0 mmol), acetato de potasio (3,68 g, 37,5 mmol) y dioxano (48 ml). Se purgó la mezcla con Ar, a continuación se añadió complejo de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II) y diclorometano (1:1) [aducto PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂] (457 mg, 0,625 mmol) y se calentó la mezcla resultante hasta 80 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (2 x 150 ml). Se lavó el filtrado resultante con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 40 % de EtOAc-heptano para dar el compuesto del título (2,63 g, 73 %) como un sólido blanquecino. EM: 288,0 (M+H⁺).

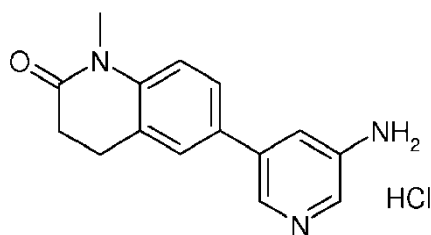
15 Intermedio A-2**clorhidrato de 6-(5-amino-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**

20

[A] 2,2-dimetil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-propionamida

25 Se cargó un vial de microondas con N-(5-bromopiridin-3-il)pivalamida (0,2 g, 0,778 mmol), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1) (0,246 g, 0,856 mmol) y DMF (4 ml). Se purgó la mezcla de reacción con argón; a continuación, se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,055 g, 0,078 mmol), seguido de solución de Na₂CO₃ acuosa 1 N (2,33 ml, 2,33 mmol) y se calentó la reacción en el microondas a 120 °C durante 5 min. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavó el filtrado resultante con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,195 g, 74 %) como un sólido blanco. EM: 338,2 (M+H⁺).

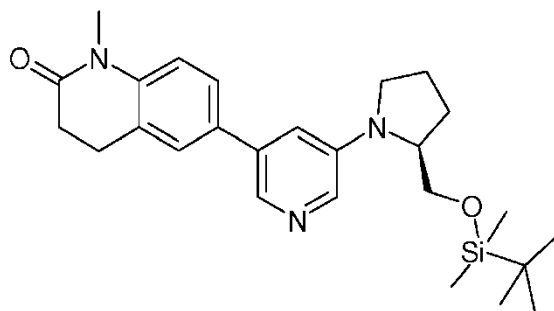
35 [B] clorhidrato de 6-(5-amino-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



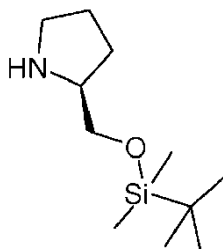
Se calentó una suspensión de 2,2-dimetil-*N*-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-propionamida (0,195 g, 0,578 mmol) en HCl acuoso 1 N (5,78 ml) hasta 90 °C durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se trituró el material sólido resultante en MeOH, se separó por filtración y se secó además a alto vacío para dar el compuesto del título (0,115 g, 69 %) como un sólido blanquecino como sal HCl. EM: 254,1 (M+H⁺).

Intermedio A-3

6-{5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

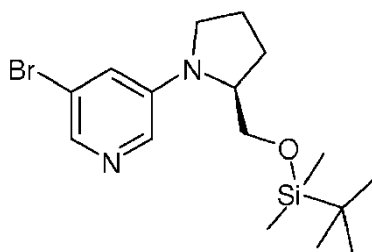


[A] (S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina



A una solución de (S)-pirrolidin-2-il-metanol (0,69 g, 6,82 mmol) en DCM (3 ml) enfriada hasta 0 °C se le añadió TEA (1,38 g, 13,6 mmol) seguido de TBDMS-Cl (1,03 g, 6,82 mmol) en DCM (3 ml). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en NH₄Cl (20 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (1,11 g, 76 %) como un aceite amarillo. EM: 216,2 (M+H⁺).

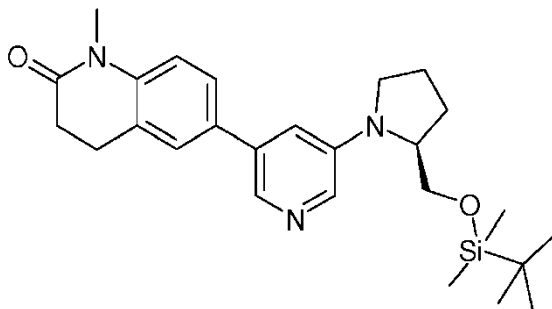
[B] 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridina



A una solución de (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidina (0,455 g, 2,11 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃) (0,039 g, 0,042 mmol) y *rac*-2,2'-*bis*(difenilfosfino)-

1,1'-binaftaleno (*rac*-BINAP) (0,066 g, 0,106 mmol). Se purgó la solución con argón y se calentó hasta 85 °C durante 10 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron *tert*-butóxido de sodio (0,406 g, 4,22 mmol) y 3,5-dibromopiridina (0,5 g, 2,11 mmol) y a continuación se calentó la mezcla de reacción hasta 85 °C durante la noche. Se vertió la mezcla en NH₄Cl sat. (20 ml) y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,412 g, 53 %) como un aceite amarillo. EM: 371,0, 372,9 (M+H⁺).

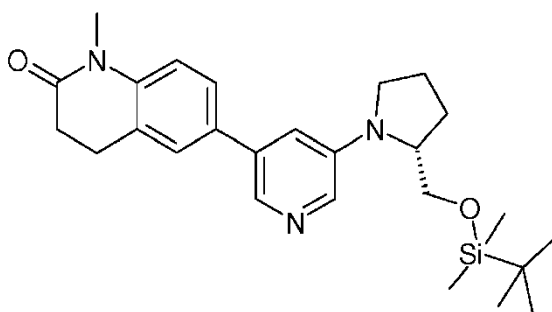
10 **[C] 6-{5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**



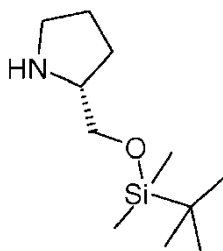
15 Se cargó un vial de microondas con 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridina (0,091 g, 0,245 mmol), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1, 0,077 g, 0,270 mmol) y DMF (1,5 ml). Se purgó la mezcla de reacción con argón; a continuación, se añadieron cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (0,017 g, 0,025 mmol), seguido de una solución acuosa de Na₂CO₃ 1 N (0,980 ml, 0,980 mmol) y se calentó la mezcla de reacción en el microondas a 120 °C durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se vertió en NaHCO₃ ac. (10 ml) y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 40 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,1 g, 90 %) como un sólido blanco. EM: 452,1 (M+H⁺).

25 **Intermedio A-4**

30 **6-{5-[(R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**



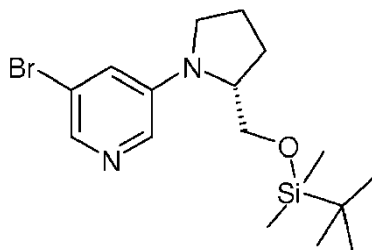
[A] (R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina



35

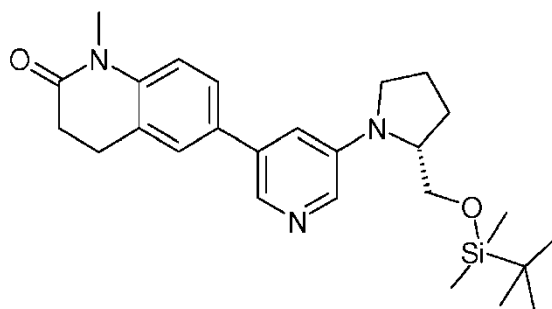
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-3 [A], (R)-pirrolidin-2-il-metanol se hizo reaccionar con TBDMS-Cl en presencia de TEA para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 216,3 (M+H⁺).

5 **[B] 3-bromo-5-[(R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridina**



10 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-3 [B], (R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina se hizo reaccionar con 3,5-dibromopiridina en presencia de Pd₂(dba)₃, *rac*-BINAP y *tert*-butóxido de sodio para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 371,0, 372,9 (M+H⁺).

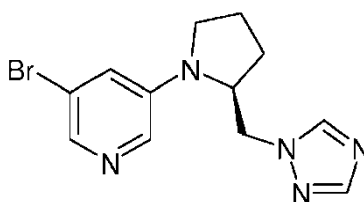
15 **[C] 6-(5-[(R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**



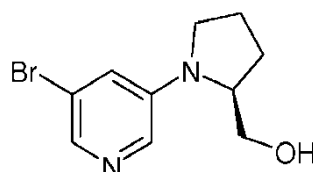
20 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-3 [C], 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1) se ha acoplado a 3-bromo-5-[(R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridina para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 452,1 (M+H⁺).

Intermedio A-5

25 **3-bromo-5-[(S)-2-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-piridina**



30 **[A] [(S)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-il]-metanol**

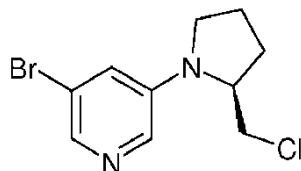


35 A una solución de 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridina (intermedio A-3 [B], 0,1 g, 0,269 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,202 ml, 0,808 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad, se vertió el residuo diluido con DCM, en NaHCO₃ ac. (10 ml) y se extrajo con DCM (25 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄,

se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (0,060 g, 87 %) como un aceite amarillo. EM: 257,0, 259,0 (M+H⁺).

[B] 3-bromo-5-((S)-2-clorometil-pirrolidin-1-il)-piridina

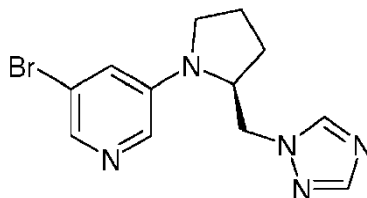
5



A una solución de (S)-(1-(5-bromopiridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol (0,060 g, 0,233 mmol) en DCM (1 ml) enfriada hasta 0 °C se le añadió cloruro de tionilo (0,112 g, 0,932 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 30 min y a continuación se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla con DCM, se vertió en NaHCO₃ ac. (10 ml) y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,055 g, 86 %) como un aceite naranja. EM: 275,0, 277,0 (M+H⁺).

15

[C] 3-bromo-5-((S)-2-(1,2,4-triazol-1-il)metil-pirrolidin-1-il)-piridina



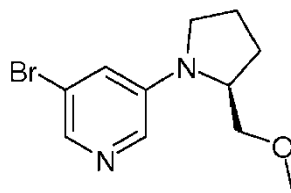
A una solución de NaH (0,011 g, 0,272 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 1H-1,2,4-triazol (0,016 g, 0,236 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió 3-bromo-5-((S)-2-clorometil-pirrolidin-1-il)-piridina (0,05 g, 0,181 mmol) en DMF (0,5 ml) a la mezcla de reacción que se calentó hasta 80 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla con DCM, se vertió en NaHCO₃ ac. (5 ml) y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,04 g, 72 %) como un aceite amarillo. EM: 308,0, 310,0 (M+H⁺).

25

Intermedio A-6

3-bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridina

30



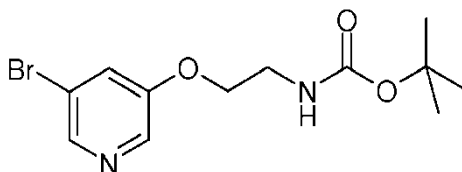
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-3 [B], (S)-2-metoximetil-pirrolidina se hizo reaccionar con 3,5-dibromopiridina en presencia de Pd₂(dba)₃, *rac*-BINAP y *tert*-butóxido de sodio para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 271,1, 273,1 (M+H⁺).

35

Intermedio A-7

éster *tert*-butílico del ácido [2-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-etil]-carbámico

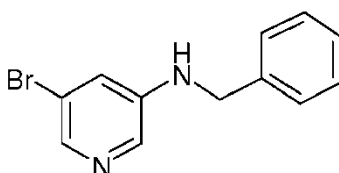
40



5 A una solución de 5-bromopiridin-3-ol (0,5 g, 2,87 mmol) en THF (30 ml) enfriada hasta 0 °C se le añadieron
 10 trifenilfosfina (0,829 g, 3,16 mmol) y 2-hidroxiethylcarbamato de *terc*-butilo (0,51 g, 3,16 mmol) en THF (5 ml)
 seguido de azodicarboxilato de *di*-(4-clorobencilo) (1,16 g, 3,16 mmol), añadido en porciones, y a continuación se
 agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se vertió
 en NaHCO₃ ac. (50 ml) y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas
 combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se tomó el residuo en éter dietílico
 (50 ml) y se dejó reposar en el refrigerador 2 h. Después de este tiempo, se separó por filtración el precipitado
 sólido y se evaporó el filtrado resultante hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en
 gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 30 % de EtOAc-heptano para dar el compuesto del título (0,57 g,
 63 %) como un sólido blanco. EM: 317,0 y 319,0 (M+H⁺).

Intermedio A-8

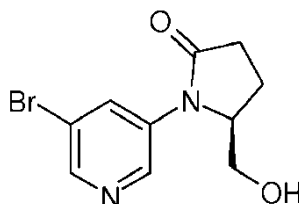
15 **bencil-(5-bromo-piridin-3-il)-amina**



20 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-3 [B], bencilamina se hizo
 reaccionar con 3,5-dibromopiridina en presencia de Pd₂(dba)₃, *rac*-BINAP y *terc*-butóxido de sodio para dar el
 compuesto del título como un sólido amarillo. EM: 262,9, 264,9 (M+H⁺).

Intermedio A-9

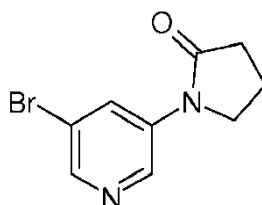
25 **(S)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-5-hidroximetil-pirrolidin-2-ona**



30 En un tubo sellado, se combinó 3,5-dibromopiridina (0,5 g, 2,11 mmol) con (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona
 (0,243 g, 2,11 mmol), yoduro de cobre(I) (0,040 g, 0,021 mmol), carbonato de potasio (0,583 g, 4,22 mmol) y
 N,N'-dimetiletilendiamina (0,037g, 0,042 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta
 110 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Dicalite y se lavó
 con DCM. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0
 al 10 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,140 g, 25 %) como un aceite amarillo claro. EM:
 271,1, 273,1 (M+H⁺).

Intermedio A-10

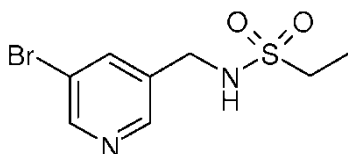
35 **1-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona**



40 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-9, pirrolidin-2-ona se ha
 acoplado a 3,5-dibromopiridina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM:
 241,0, 243,0 (M+H⁺).

Intermedio A-11

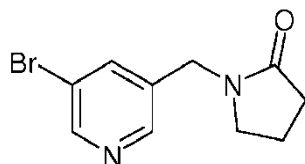
45 **(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico**



5 Se cargó un matraz con 5-bromonicotinaldehído (2,55 g, 13,7 mmol), etanosulfonamida (2,99 g, 27,4 mmol) y tolueno (250 ml), a continuación se añadió isopropóxido de titanio (5,84 g, 20,6 mmol) gota a gota. Se calentó la mezcla de reacción hasta 115 °C durante la noche y a continuación se concentró a vacío. Se tomó el residuo en DCM (200 ml) y MeOH (200 ml) y se añadió NaBH₄ (1,04 g, 27,4 mmol) en porciones a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min y a continuación se vertió en agua (100 ml) y se filtró la suspensión resultante a través de una almohadilla de Dicalite y se lavó con DCM (3 x 100 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y preadsorbió en gel de sílice. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (3,01 g, 79 %) como un sólido naranja. EM: 279,0, 281,0 (M+H⁺).

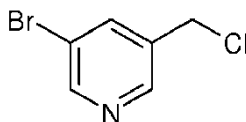
15 **Intermedio A-12**

1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-ona



20

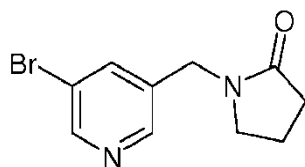
[A] 3-bromo-5-clorometil-piridina



25 A una solución de (5-bromopiridin-3-il)metanol (3 g, 16,0 mmol) en DCM (15 ml) enfriada hasta 0 °C se le añadió cloruro de tionilo (7,59 g, 63,8 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla en agua helada (20 ml), se basificó con NaOH conc. (8 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 40 % de EtOAc-heptano para dar el compuesto del título (3,08 g, 93 %) como un sólido blanco. EM: 206,0, 207,9 (M+H⁺).

30

[B] 1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-ona

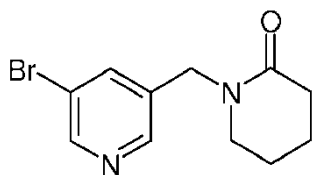


35

40 A una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,044 g, 1,09 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió pirrolidin-2-ona (0,081 g, 0,945 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación, se añadió 3-bromo-5-clorometil-piridina (0,15 g, 0,727 mmol) y se calentó la suspensión resultante a 60 °C durante la noche. Se desactivó la mezcla con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,217 g, 87 %) como un sólido blanco. EM: 251,1, 257,1 (M+H⁺).

45 **Intermedio A-13**

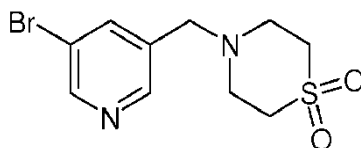
1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-piperidin-2-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los intermedios A-12 [B], piperidin-2-ona se hizo reaccionar con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio A-12 [A]) en presencia de NaH para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 269,2, 271,2 (M+H⁺).

Intermedio A-14

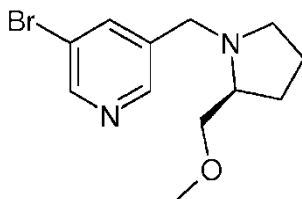
1,1-dióxido de 4-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-tiomorfolina



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los intermedios A-12 [B], 1,1-dióxido de tiomorfolina se hizo reaccionar con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio A-12 [A]) en presencia de NaH para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 304,9, 307,0 (M+H⁺).

Intermedio A-15

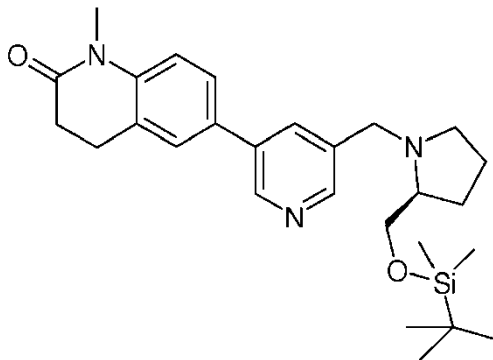
3-bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina



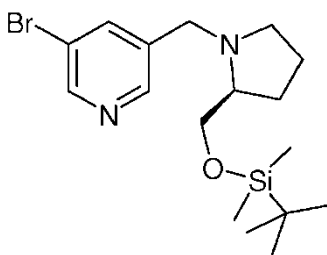
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los intermedios A-12 [B], (S)-2-(metoximetil)pirrolidina se hizo reaccionar con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio A-12 [A]) en presencia de NaH para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 285,0, 286,9 (M+H⁺).

Intermedio A-16

6-{5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

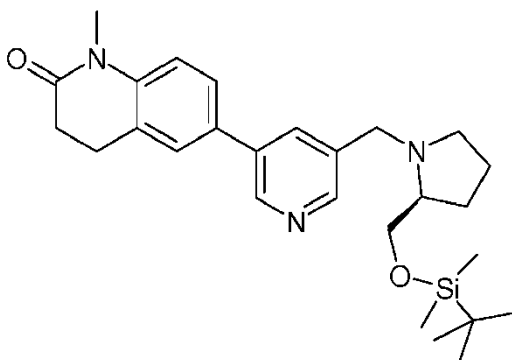


[A] 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-piridina



5 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los intermedios A-12 [B], (S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina (intermedio A-3 [A]) se hizo reaccionar con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio A-12 [A]) en presencia de NaH para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. EM: 385,2, 387,2 (M+H⁺).

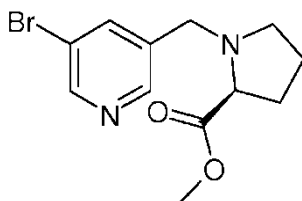
10 **[B] 6-{5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**



15 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-3 [C], 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1) se ha acoplado a 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-piridina para dar el compuesto del título como un sólido ceroso blanquecino. EM: 352,3 (M+H⁺).

20 **Intermedio A-17**

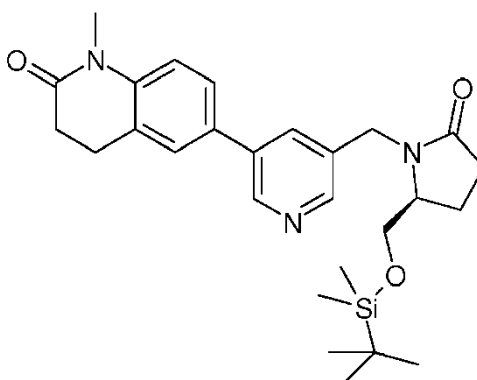
éster metílico del ácido (S)-1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



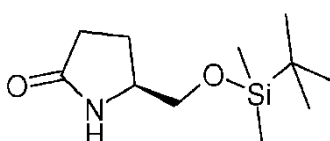
25 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los intermedios A-12 [B], éster metílico del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico se hizo reaccionar con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio A-12 [A]) en presencia de NaH para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro. EM: 299,2, 301,1 (M+H⁺).

30 **Intermedio A-18**

6-{5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



[A] (S)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ona

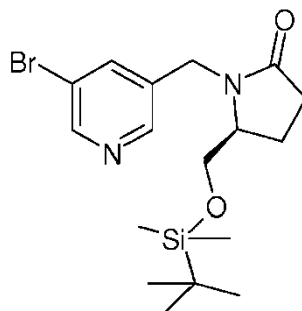


5

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-3 [A], (S)-5-hidroximetil-pirrolidin-2-ona se hizo reaccionar con TBDMS-C1 en presencia de TEA para dar el compuesto del título como un líquido incoloro. EM: 230,3 (M+H⁺).

10

[B] (S)-1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ona

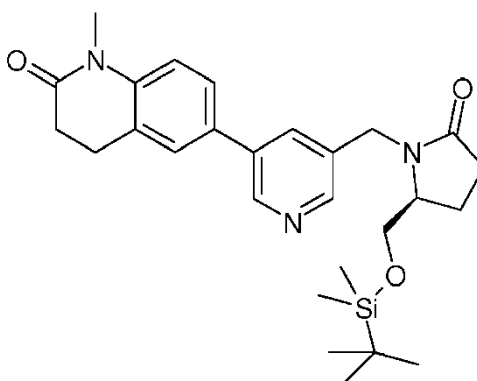


15

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los intermedios A-12 [B], (S)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ona se hizo reaccionar con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio A-12 [A]) en presencia de NaH para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 399,2, 401,2 (M+H⁺).

20

[C] 6-{5-[(S)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



25

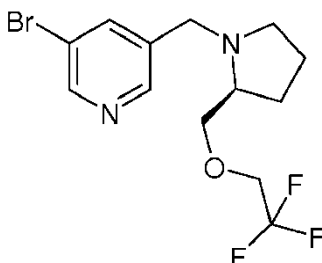
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-3 [C], 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1) se ha acoplado a (S)-1-(5-

bromo-piridin-3-ilmetil)-5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ona para dar el compuesto del título como una espuma marrón. EM: 480,3 (M+H⁺).

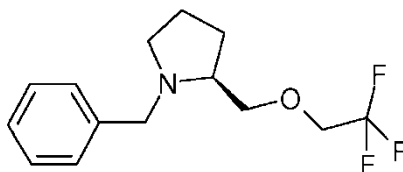
Intermedio A-19

5

3-bromo-5-[(S)-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-piridina



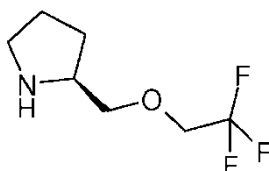
10 **[A] (S)-1-bencil-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidina**



15 A una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,314 g, 7,84 mmol) en THF (20 ml) se le añadió (S)-1-bencil-pirrolidin-2-il)-metanol (1,0 g, 5,23 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación, se añadió metanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,4 g, 7,84 mmol) y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se desactivó la mezcla de reacción con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH(NH₄OH al 1 %)-DCM para dar el compuesto del título (0,706 g, 37 %) como un líquido amarillo claro. EM: 274,3 (M+H⁺).

20

[B] (S)-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidina

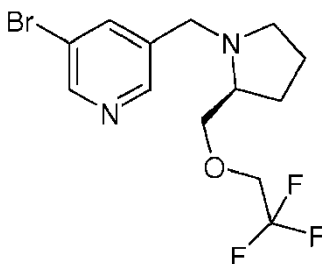


25

A una solución de (S)-1-bencil-2-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-pirrolidina (0,5 g, 1,83 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió base de Hünig (1,18 g, 9,15 mmol). Se purgó el matraz tres veces con Ar y se añadió Pd al 10 %/C (0,487 g, 0,457 mmol) a la mezcla. Se purgó el matraz tres veces con hidrógeno y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite, se lavó con MeOH (20 ml) y se concentró la solución resultante a vacío para dar el compuesto del título (0,250 g, 75 %) como un semisólido incoloro. EM: 184,1 (M+H⁺).

30

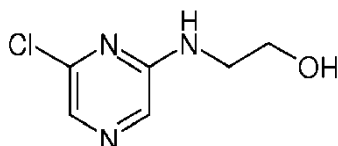
35 **[C] 3-bromo-5-[(S)-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-piridina**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los intermedios A-12 [B], (S)-2-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-pirrolidina se hizo reaccionar con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio A-12 [A]) en presencia de NaH para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 353,1, 355,1 (M+H⁺).

5 **Intermedio A-20**

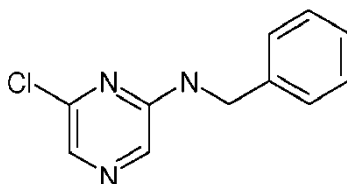
2-(6-cloro-piracin-2-ilamino)-etanol



10 En un tubo sellado, se mezcló 2,6-dicloropiracina (1 g, 6,71 mmol) con 2-aminoetanol (0,492 g, 8,05 mmol), base de Hünig (1,13 g, 8,73 mmol) en BuOH (7 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío y se dividió el residuo entre NaHCO₃ (20 ml) y EtOAc (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,583 g, 50 %) como una espuma amarillo claro. EM: 174,1 (M+H⁺).

Intermedio A-21

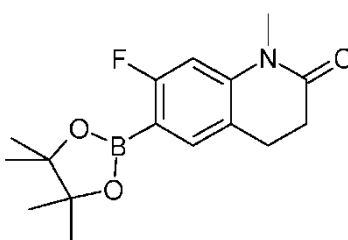
bencil-(6-cloro-piracin-2-il)-amina



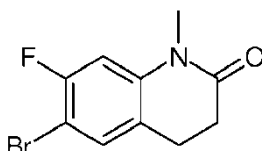
25 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los intermedios A-20, bencilamina se hizo reaccionar con 2,6-dicloropiracina en presencia de base de Hünig para dar el compuesto del título como una espuma amarillo claro. EM: 220,1 (M+H⁺).

Intermedio A-22

7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



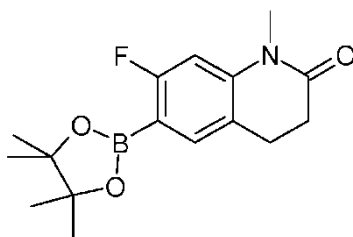
[A] 6-bromo-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



35 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los intermedios A-1 [A], 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona se hizo reaccionar con yoduro de metilo en presencia de *tert*-butóxido de potasio para dar el compuesto del título como una espuma blanca. EM: 258,0, 259,9 (M+H⁺).

[B] 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

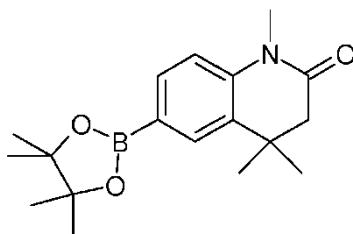
40



5 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los intermedios A-1 [B], 6-bromo-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona se hizo reaccionar con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de acetato de potasio y PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 306,1 (M+H⁺).

Intermedio A-23

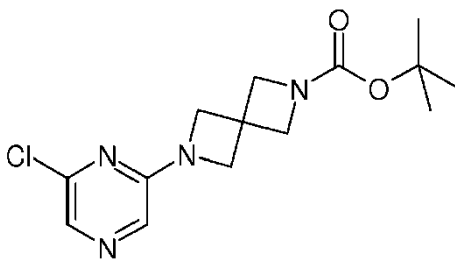
10 **1,4,4-trimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**



15 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los intermedios A-1 [B], 6-bromo-1,4,4-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona se hizo reaccionar con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de acetato de potasio y PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM: 316,1 (M+H⁺).

Intermedio A-24

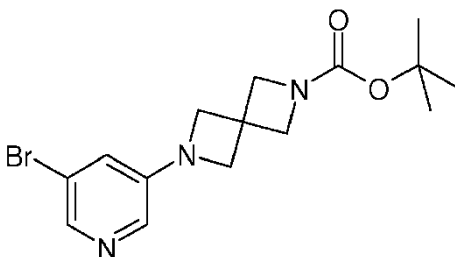
20 **éster *tert*-butílico del ácido 6-(6-cloro-piracín-2-il)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico**



25 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-20, éster *tert*-butílico del ácido 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxílico se hizo reaccionar con 2,6-dicloropiracina en presencia de base de Hünig para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Intermedio A-25

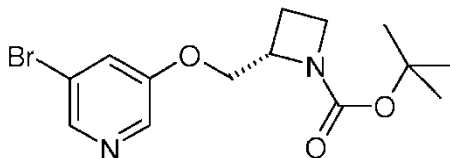
30 **éster *tert*-butílico del ácido 6-(5-bromo-piridin-3-il)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-3 [B], éster *tert*-butílico del ácido 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico se hizo reaccionar con 3,5-dibromopiridina en presencia de Pd₂(dba)₃, *rac*-BINAP y *tert*-butóxido de sodio para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

5 **Intermedio A-26**

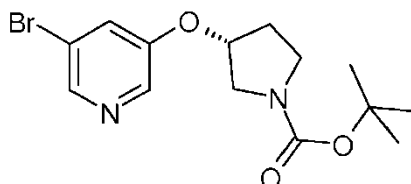
éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-(5-bromo-piridin-3-iloximetil)-acetidin-1-carboxílico



10 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-7, 5-bromopiridin-3-ol se hizo reaccionar con éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-hidroximetil-acetidin-1-carboxílico en presencia de azodicarboxilato de *di*-(4-clorobencilo) y trifenilfosfina para dar el compuesto del título como un sólido incoloro amorfo. EM: 343,1 y 345,1 (M+H⁺).

15 **Intermedio A-27**

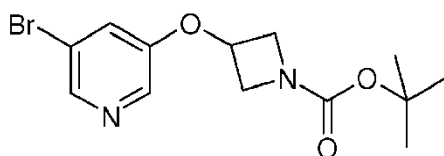
éster *tert*-butílico del ácido (R)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico



20 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-7, 5-bromopiridin-3-ol se hizo reaccionar con éster *tert*-butílico del ácido (S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico en presencia de azodicarboxilato de *di*-(4-clorobencilo) y trifenilfosfina para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 343,1 y 345,1 (M+H⁺).

25 **Intermedio A-28**

éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-bromopiridin-3-iloxi)-acetidin-1-carboxílico

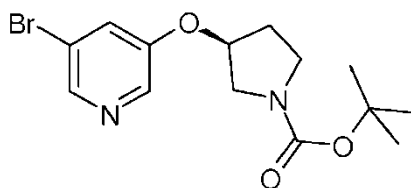


30 A una solución de 5-bromopiridin-3-ol (0,285 g, 1,64 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,453 g, 3,28 mmol), seguido de éster *tert*-butílico del ácido 3-bromo-acetidin-1-carboxílico (0,425 g, 1,8 mmol) en DMF (0,5 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60 °C y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se vertió en solución de NaHCO₃ sat. (10 ml) y se extrajo la capa acuosa EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 50 % de EtOAc-heptano para dar el compuesto del título (0,539 g, 100 %) como un sólido cristalino incoloro. EM: 329,1 (M+H⁺).

35 **Intermedio A-29**

éster *tert*-butílico del ácido (S)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

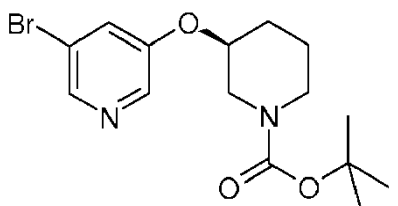
45



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-7, 5-bromopiridin-3-ol se hizo reaccionar con éster *tert*-butilico del ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico en presencia de azodicarboxilato de *di*-(4-clorobencilo) y trifetilfosfina para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 343,1 y 345,1 (M+H⁺).

Intermedio A-30

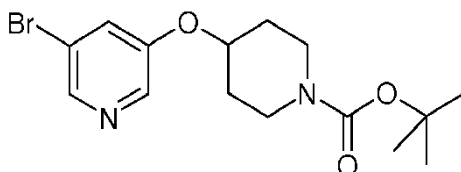
10 **éster *tert*-butilico del ácido (S)-3-(5-bromopiridin-3-iloxi)-piperidin-1-carboxílico**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-7, 5-bromopiridin-3-ol se hizo reaccionar con éster *tert*-butilico del ácido (R)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en presencia de azodicarboxilato de *di*-(4-clorobencilo) y trifetilfosfina para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro. EM: 357,1 y 359,1 (M+H⁺).

Intermedio A-31

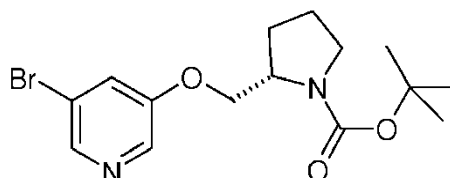
20 **éster *tert*-butilico del ácido 4-(5-bromopiridin-3-iloxi)-piperidin-1-carboxílico**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-7, 5-bromopiridin-3-ol se hizo reaccionar con éster *tert*-butilico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en presencia de azodicarboxilato de *di*-(4-clorobencilo) y trifetilfosfina para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro. EM: 357,0 y 359,0 (M+H⁺).

Intermedio A-32

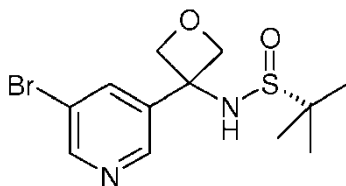
30 **éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-((5-bromopiridin-3-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxílico**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-7, 5-bromopiridin-3-ol se hizo reaccionar con éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico en presencia de azodicarboxilato de *di*-(4-clorobencilo) y trifetilfosfina para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 357,0 y 359,0 (M+H⁺).

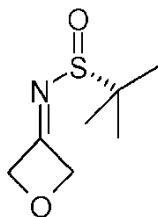
Intermedio A-33

(R)-N-(3-(5-bromopiridin-3-il)oxetan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida



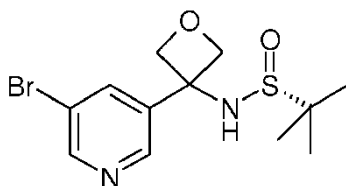
[A] (R)-2-metil-N-(oxetan-3-iliden)-propano-2-sulfinamida

5



A una solución de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2,02 g, 7,53 mmol) en THF (20 ml) se le añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,854 g, 7,05 mmol) seguido de oxetan-3-ona (0,493 g, 6,84 mmol) en THF (5 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C durante la noche. Después de enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml) y se añadió lentamente una solución saturada de salmuera (20 ml) en agitación. Después de 15 min, se filtró la mezcla a través de un tapón de Dicalite y se lavó con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 40 % de EtOAc-heptano para dar el compuesto del título (0,242 g, 20 %) como un aceite amarillo claro. EM: 176,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

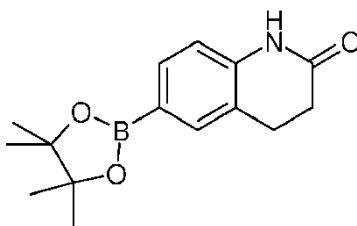
[B] (R)-N-(3-(5-bromopiridin-3-il)oxetan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida



A una solución de 3-bromo-5-iodopiridina (0,14 g, 0,493 mmol) en THF (2 ml) enfriada a -78 °C se le añadió $n\text{BuLi}$ (462 μl , 0,74 mmol) gota a gota durante 5 min. Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 15 min, a continuación se añadió (R)-2-metil-N-(oxetan-3-iliden)-propano-2-sulfinamida (0,1 g, 0,567 mmol) en THF (1 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 10 min, a continuación se dejó que se calentara hasta TA. Se desactivó la mezcla con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100 % de EtOAc-heptano para dar el compuesto del título (0,096 g, 58 %) como un aceite amarillo claro. EM: 333,0 y 335,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Intermedio A-34

6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

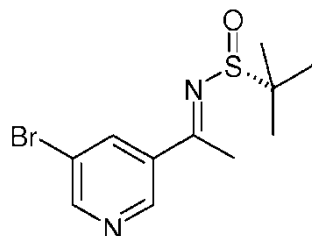


35

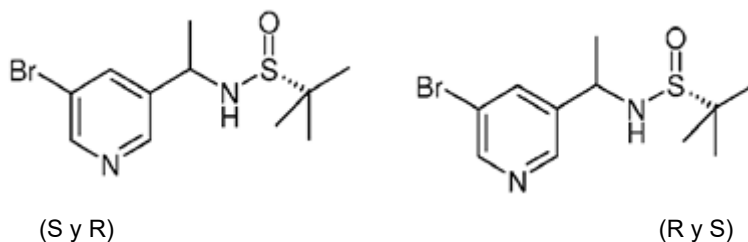
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los intermedios A-1 [B],

6-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona se hizo reaccionar con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de acetato de potasio y $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 274,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

Intermedio A-35**[(S y R)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico**5 **[A] (R, E)-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

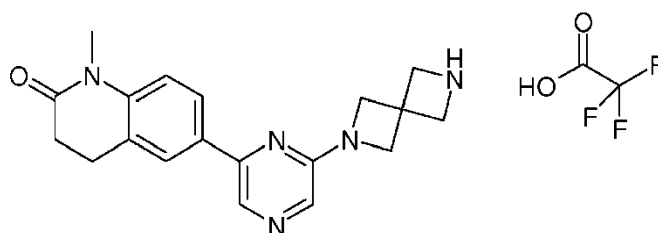
10 A una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)etanona (1,01 g, 5,04 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,555 g, 4,58 mmol) seguido de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1,23 g, 4,58 mmol) gota a gota y se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C durante la noche. Después de enfriar, se retiró disolvente a vacío y se tomó el residuo en EtOAc (80 ml). Se agitó enérgicamente esta solución mientras que se añadía lentamente una solución saturada de salmuera (20 ml). Después de 15 min, se filtró la mezcla a través de un tapón de Dicalite y se lavó con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 50 % de EtOAc-heptano para dar el compuesto del título (0,964 g, 69 %) como un aceite amarillo. EM: 303,1 y 305,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[B] [(S y R)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

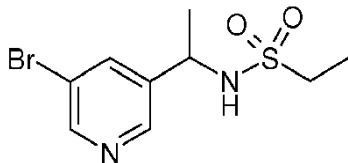
20
25 A una solución de (R, E)-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,3 g, 0,989 mmol) en MeOH (20 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió NaBH_4 (0,075 g, 1,98 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 30 min y a continuación a temperatura ambiente durante otros 30 min. Se desactivó la mezcla con solución de cloruro de amonio sat. (10 ml), se evaporó el disolvente orgánico y se extrajo la solución acuosa resultante con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,293 g, 97 %) como un sólido incoloro como una mezcla 2:1 de ambos diastereoisómeros. EM: 305,0 y 307,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Intermedio A-36**2,2,2-trifluoroacetato de 6-(6-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)piracin-2-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona**

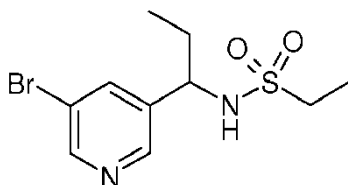
35



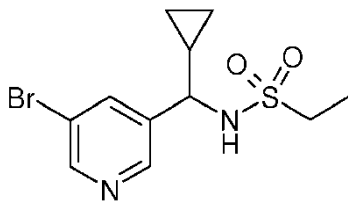
40 A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 6-[6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piracin-2-il]-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (ejemplo 28, 0,231 g, 0,53 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (0,605 g, 5,3 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla varias veces con tolueno y a continuación se purificó el residuo por HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX, eluyendo con un gradiente del 20 al 98 % de MeOH- H_2O (TEA al 0,05 %) para dar el compuesto del título (0,203 g, 99 %) como un sólido amarillo (sal TFA). EM: 336,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Intermedio A-37**(rac)-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)etanosulfonamida**

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-11, 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanona se hizo reaccionar con etanosulfonamida en presencia de *tetra*-isopropóxido de titanio y a continuación NaBH₄ para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro. EM: 293,1 y 295,3 (M+H⁺).

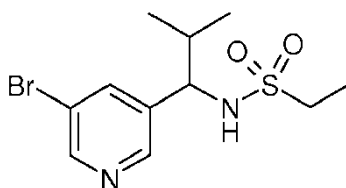
Intermedio A-38**(rac)-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)propil)etanosulfonamida**

Se cargó un matraz con 5-bromonicotinaldehído (0,5 g, 2,69 mmol), etanosulfonamida (0,367 g, 3,36 mmol) y tolueno (25 ml), a continuación se añadió *tetra*-isopropóxido de titanio (1,53 g, 5,38 mmol) gota a gota. Se calentó la mezcla de reacción hasta 110 °C durante la noche y a continuación se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en THF (25 ml) y se enfrió hasta -40 °C. Se añadió una solución 3 M de bromuro de etilmagnesio en éter (2,24 ml, 6,72 mmol) gota a gota a esta temperatura y se calentó lentamente la mezcla resultante hasta -20 °C y se agitó durante 2,5 h. Se vertió la mezcla en una solución de NH₄Cl saturada (15 ml), se filtró la suspensión resultante y se extrajo el filtrado con DCM (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,5 g, 56 %) como un aceite amarillo claro. EM: 307,1 y 308,9.

Intermedio A-39**(rac)-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida**

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-38, 5-bromonicotinaldehído se hizo reaccionar con etanosulfonamida en presencia de *tetra*-isopropóxido de titanio y a continuación bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 319,0 y 320,9 (M+H⁺).

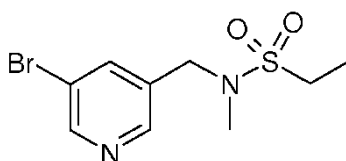
Intermedio A-40**(rac)-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropil)etanosulfonamida**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-38, 5-bromonicotinaldehído se hizo reaccionar con etanosulfonamida en presencia de *tetra*-isopropóxido de titanio y a continuación cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF) para dar el compuesto del título como un aceite rojo. EM: 321,0 y 323,0 (M+H⁺).

Intermedio A-41

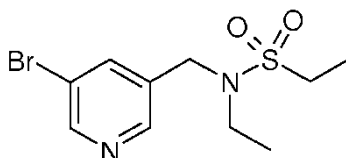
***N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)-*N*-metiletanosulfonamida**



A una solución de (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11, 0,21 g, 0,752 mmol) en DMF (6 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,039 g, 0,98 mmol) y se agitó la mezcla durante 15 min. A continuación, se añadió MeI (0,136 g, 0,96 mmol) y se agitó la reacción a 0 °C durante otros 15 min antes de desactivarse con amoníaco ac. (2 ml). Se diluyó además la mezcla con salmuera y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,209 g, 85 %) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. EM: 293,1 y 295,1 (M+H⁺).

Intermedio A-42

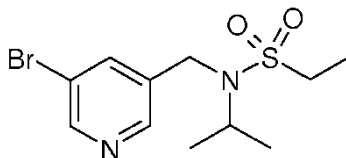
***N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)-*N*-etiletanosulfonamida**



A una solución de (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11, 0,051 g, 0,182 mmol) en DMF (3 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,011 g, 0,274 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación, se añadió yodoetano (0,045 g, 0,292 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h antes de desactivarse con agua (5 ml). Se extrajo la solución acuosa con EtOAc (2 x 15 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,051 g, 82 %) como un aceite naranja que se usó sin purificación adicional. EM: 307,1 y 309,2 (M+H⁺).

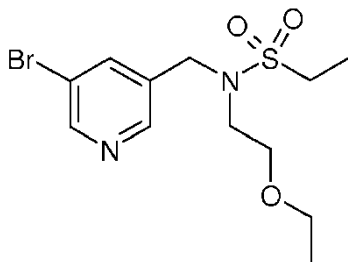
Intermedio A-43

***N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)-*N*-isopropiletanosulfonamida**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-42, (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11) se hizo reaccionar con 2-yodopropano en presencia de NaH (60 % en aceite mineral) para dar el compuesto del título como un sólido blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX. EM: 323,1 (M+H⁺).

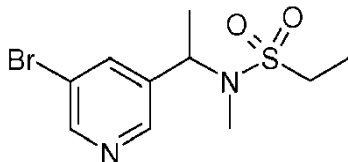
Intermedio A-44

***N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)-*N*-2-etoxi-etiletanosulfonamida**

5

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-42, (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11) se hizo reaccionar con éter 2-bromoetil-etílico en presencia de NaH (60 % en aceite mineral) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo después de purificación por HPLC de fase inversa en una compuesto del título Gemini-NX. EM: 351,0 y 353,1 (M+H⁺).

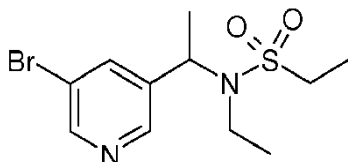
10

Intermedio A-45**(rac)-*N*-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)-*N*-metiletanosulfonamida**

15

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-41, *N*-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)etanosulfonamida (intermedio A-37) se hizo reaccionar con MeI en presencia de NaH (60 % en aceite mineral) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM: 307,1 y 309,2 (M+H⁺).

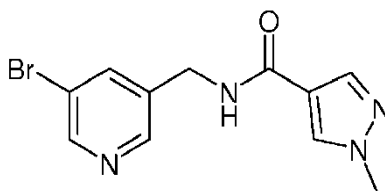
20

Intermedio A-46**(rac)-*N*-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)-*N*-etiletanosulfonamida**

25

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-42, *N*-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)etanosulfonamida (intermedio A-37) se hizo reaccionar con yodoetano en presencia de NaH (60 % en aceite mineral) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 321,0 y 323,1 (M+H⁺).

30

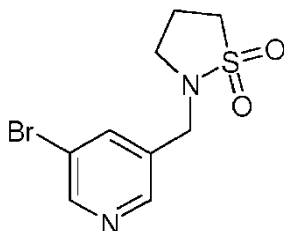
Intermedio A-47**(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico**

35

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, el acoplamiento de (5-bromopiridin-3-il)metanamina con 1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico dio el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 297,1 y 295,0 (M+H⁺).

40

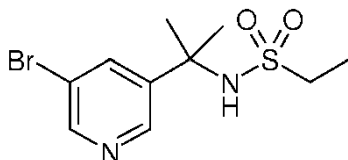
Intermedio A-48

1,1-dióxido de 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-isotiazolidina

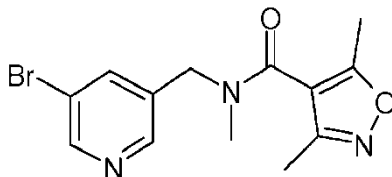
5 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-12 [B], 1,1-dióxido de isotiazolidina se hizo reaccionar con 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio A-12 [A]) en presencia de NaH para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro. EM: 292,8 y 290,9 (M+H⁺).

Intermedio A-49

10

N-(2-(5-bromopiridin-3-il)propan-2-il)etanosulfonamida

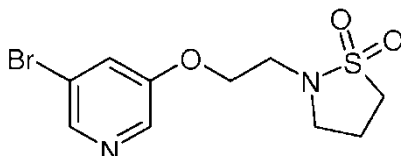
15 Se cargó un matraz con 1-(5-bromopiridin-3-il)etanon (0,5 g, 2,5 mmol), etanosulfonamida (0,341 g, 3,12 mmol) y tolueno (25 ml), a continuación se añadió *tetra*-isopropóxido de titanio (1,42 g, 5 mmol) gota a gota. Se calentó la mezcla de reacción hasta 110 °C durante la noche y a continuación se concentró a vacío para dar el intermedio imina (0,73 g) como un aceite marrón claro. Se disolvió una parte de este intermedio de imina (0,4 g) en THF (10 ml) y se enfrió la mezcla hasta -78 °C. Se añadió una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter (1,14 ml, 3,43 mmol) gota a gota a esta temperatura y se agitó la mezcla resultante a -70 °C durante 3 h. A
20 continuación, se dejó que se calentara hasta 0 °C antes de desactivarse con una solución de NH₄Cl saturada (10 ml). Se filtró la suspensión resultante y se extrajo el filtrado con DCM (2 x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM para dar el
25 compuesto del título (0,1 g, 17 %) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. EM: 307,1 y 309,1 (M+H⁺).

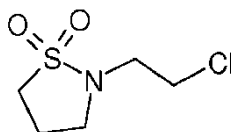
Intermedio A-50**N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-N,3,5-trimetilisoxazol-4-carboxamida**

35 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-41, (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-metil-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico (preparada como se describe para la preparación de intermedio A-47) se hizo reaccionar con MeI en presencia de NaH (60 % en aceite mineral) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. EM: 326,3 y 324,2 (M+H⁺).

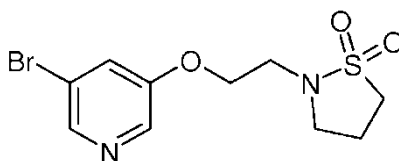
Intermedio A-51

40

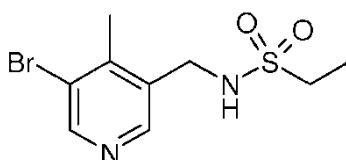
3-bromo-5-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-etoxi]-piridina

[A] 1,1-dióxido de 2-(2-cloro-etil)-isotiazolidina

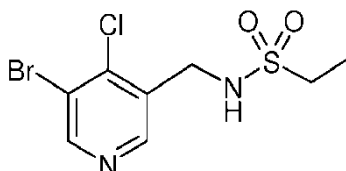
5 A una solución de 2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-etanol (0,14 g, 0,847 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió SOCl₂ (0,151 g, 1,27 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se vertió en una solución de NaHCO₃ sat. (10 ml) y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,046 g, 30 %) como un aceite naranja que se usó sin purificación adicional. EM: 184,1 (M+H⁺).

[B] 3-bromo-5-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-etoil]-piridina

15 A una solución de 1,1-dióxido de 2-(2-cloro-etil)-isotiazolidina (0,046 g, 0,253 mmol) y 5-bromopiridin-3-ol (0,04 g, 0,230 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,064 g, 0,46 mmol), seguido de KI (0,008 g, 0,046 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60 °C y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se vertió en una solución de NaHCO₃ sat. (5 ml) y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,015 g, 20 %) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. EM: 321,3 y 323,2 (M+H⁺).

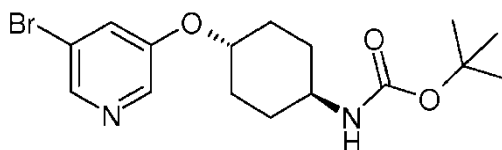
25 Intermedio A-52***N*-((5-bromo-4-metilpiridin-3-il)metil)etanosulfonamida**

30 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-11, 5-bromo-4-metil-piridin-3-carbaldehído se ha hecho reaccionar en primer lugar con etanosulfonamida, seguido de reducción de la imina así formada con NaBH₄ en MeOH para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM: 293,1 y 295,3 (M+H⁺).

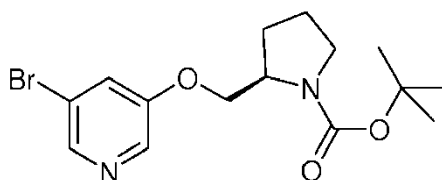
35 Intermedio A-53***N*-((5-bromo-4-cloropiridin-3-il)metil)etanosulfonamida**

40 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-11, 5-bromo-4-cloro-piridin-3-carbaldehído se ha hecho reaccionar en primer lugar con etanosulfonamida, seguido de reducción de la imina así formada con NaBH₄ en MeOH para dar el compuesto del título como un sólido naranja claro. EM: 313,2 y 315,1 (M+H⁺).

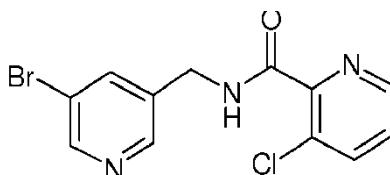
45 Intermedio A-54

(trans)-4-(5-bromopiridin-3-iloxi)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

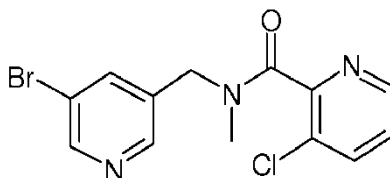
5 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-7, 5-bromopiridin-3-ol se hizo reaccionar con éster *tert*-butílico del ácido (*cis*)-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico en presencia de azodicarboxilato de *di*-(4-clorobencilo) y trifetilfosfina para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 371,3 y 373,3 (M+H⁺).

Intermedio A-55**éster *tert*-butílico del ácido (R)-2-((5-bromopiridin-3-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxílico**

15 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-7, 5-bromopiridin-3-ol se hizo reaccionar con éster *tert*-butílico del ácido (R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico en presencia de azodicarboxilato de *di*-(4-clorobencilo) y trifetilfosfina para dar el compuesto del título como un aceite naranja. EM: 357,3 y 359,3 (M+H⁺).

Intermedio A-56***N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)-3-cloropicolinamida**

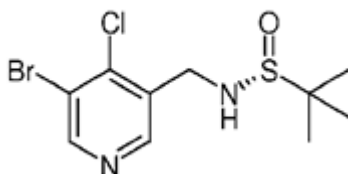
25 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, el acoplamiento de (5-bromopiridin-3-il)metanamina con ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico dio el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM: 326,2 y 328,2 (M+H⁺).

Intermedio A-57***N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)-3-cloro-*N*-metilpicolinamida**

35 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-41, *N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)-3-cloropicolinamida (intermedio A-56) se hizo reaccionar con MeI en presencia de NaH (60 % en aceite mineral) para dar el compuesto del título como un aceite marrón oscuro. EM: 340,2 y 342,2 (M+H⁺).

Intermedio A-58**(R)-*N*-((5-bromo-4-cloropiridin-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida**

45 Quiral

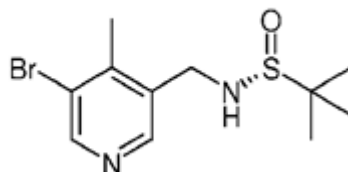


5 1-(5-bromo-4-cloro-piridin-3-il)-met-(E)-ilidenamida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, preparada a partir de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida y 5-bromo-4-cloro-piridin-3-carbaldehído de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-35 [A], se ha reducido con NaBH₄ en MeOH de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-35 [B] para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 325,2 (M+H⁺).

10 **Intermedio A-59**

(5-bromo-4-metil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

Quiral



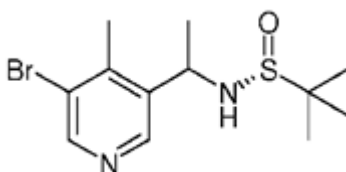
15 1-(5-bromo-4-metil-piridin-3-il)-met-(E)-ilidenamida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, preparada a partir de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida y 5-bromo-4-metil-piridin-3-carbaldehído de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-35 [A], se ha reducido con NaBH₄ en MeOH de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-35 [B] para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 305,3 y 307,4 (M+H⁺).

20

Intermedio A-60

[(R o S)-1-(5-bromo-4-metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

Quiral



25

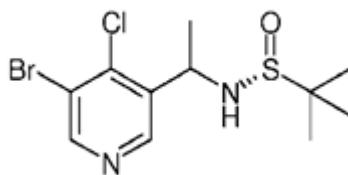
(R o S)

30 1-(5-bromo-4-metil-piridin-3-il)-met-(E)-ilidenamida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, preparada a partir de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida y 5-bromo-4-metil-piridin-3-carbaldehído de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-35 [A], se ha hecho reaccionar con bromuro de metilmagnesio de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-49 a partir del correspondiente intermedio de imina para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro. EM: 319,2 y 321,3 (M+H⁺).

35 **Intermedio A-61**

[(R o S)-1-(5-bromo-4-cloro-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

Quiral

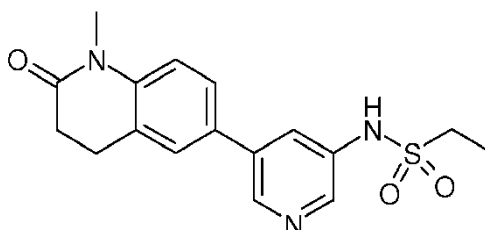


(R o S)

5 1-(5-bromo-4-cloro-piridin-3-il)-met-(E)-ilidenamida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, preparada a partir de (R)-2-metilpropano-2-sulfenamida y 5-bromo-4-cloro-piridin-3-carbaldehído de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-35 [A], se ha hecho reaccionar con bromuro de metilmagnesio de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-49 a partir del correspondiente intermedio de imina para dar el compuesto del título como un aceite naranja. EM: 341,2 (M+H⁺).

10 Ejemplo 1

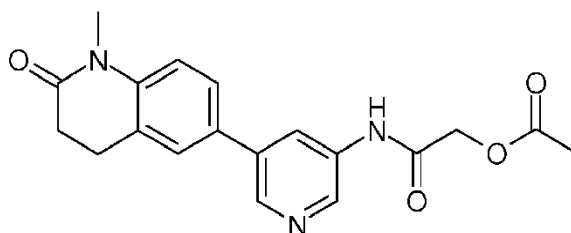
[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico



15 A una solución de 6-(5-amino-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-2, 0,02 g, 0,079 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió trietilamina (0,024 g, 0,237 mmol) seguido de cloruro de etanosulfonilo (0,01 g, 0,079 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la mezcla con DCM, se vertió en agua (5 ml) y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,007 g, 23 %) como un sólido marrón. EM: 346,0 (M+H⁺).

25 Ejemplo 2

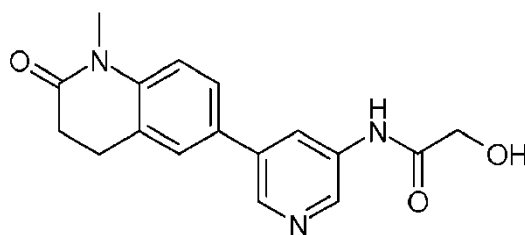
éster [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]carbamoi] metílico del ácido acético



30 A una solución de clorhidrato de 6-(5-amino-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-2, 0,045 g, 0,155 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió TEA (0,039 g, 0,388 mmol) seguido de acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (0,017 g, 0,124 mmol) en DCM (1 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla con DCM, se vertió en NaHCO₃ ac. (10 ml) y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,025 g, 46 %) como un sólido marrón claro. EM: 354,2 (M+H⁺).

40 Ejemplo 3

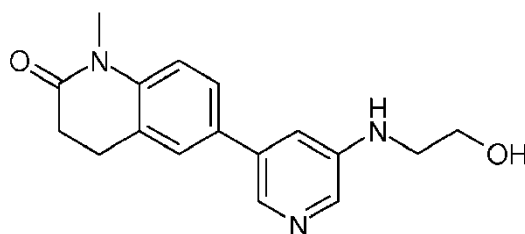
2-hidroxi-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-acetamida



5 A una solución de éster [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilcarbamoi]l-metílico del ácido acético (ejemplo 2, 0,025 g, 0,071 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (0,354 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad, se disolvió el residuo en EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. (5 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,02 g, 91 %) como un sólido marrón claro. EM: 312,1 (M+H⁺).

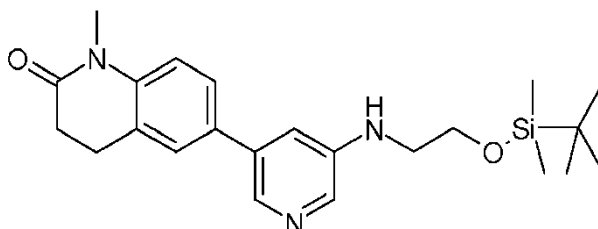
10 **Ejemplo 4**

6-[5-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



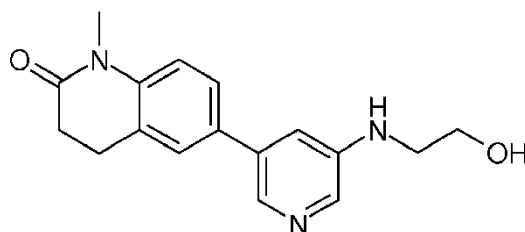
15

[A] 6-[5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



20 A una solución de clorhidrato de 6-(5-amino-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-2, 0,062 g, 0,214 mmol) en MeOH (1,5 ml) se le añadió AcOH (0,154 g, 2,57 mmol), seguido de 2-(terc-butildimetilsililoxi)acetaldehído (0,039 g, 0,225 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió NaBH₃CN (0,027 g, 0,428 mmol) en THF (0,6 ml) a la mezcla de reacción y se siguió con agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se vertió en NaHCO₃ ac. (10 ml) y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,06 g, 68 %) como un sólido amarillo. EM: 412,3 (M+H⁺).

30 **[B] 6-[5-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**

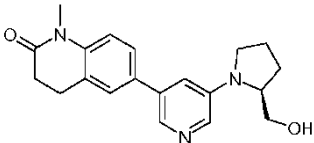
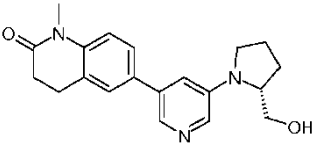
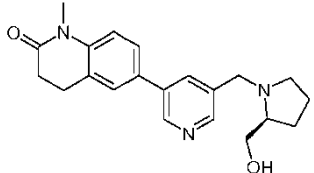
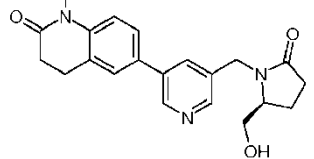


35 A una solución de 6-[5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,06 g, 0,146 mmol) en MeOH (2,5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,255 ml, 1,02 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla a vacío, se disolvió el residuo en EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. (5 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre

Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 2 % de MeOH(NH₄OH al 1 %)-DCM para dar el compuesto del título (0,01 g, 22 %) como un sólido blanquecino. EM: 298,3 (M+H⁺).

- 5 Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 1 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 4 [B] usando materiales de partida apropiados

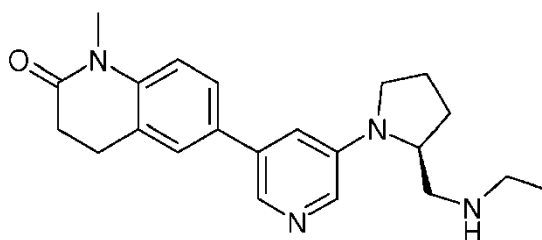
Tabla 1

Ej.	Nombre y estructura	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
5	6-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	6-{5-[(S)-2-(<i>tert</i> -butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-3)	Sólido amarillo claro	338,2
6	6-[5-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	6-{5-[(R)-2-(<i>tert</i> -butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-4)	Sólido amarillo claro	338,2
7	6-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	6-{5-[(S)-2-(<i>tert</i> -butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-16)	Sólido ceroso blanquecino	352,3
8	6-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	6-{5-[(S)-2-(<i>tert</i> -butil-dimetil-silaniloximetil)-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-18)	Espuma blanca	366,2

10

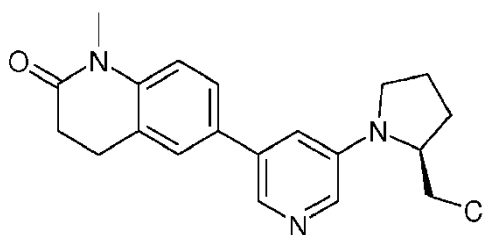
Ejemplo 9

6-[5-((S)-2-etilaminometil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



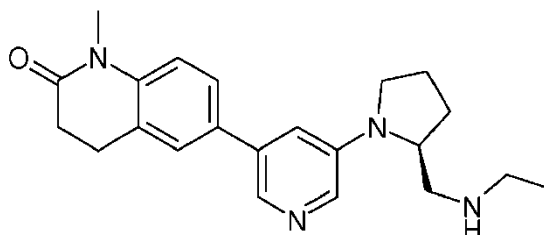
15

[A] 6-[5-((S)-2-clorometil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-5 [B], 6-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 5) se ha hecho reaccionar con cloruro de tionilo para dar el compuesto del título como un aceite naranja. EM: 356,1 (M+H⁺).

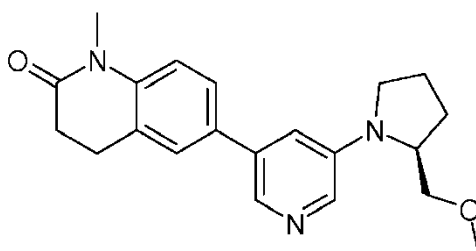
[B] 6-[5-((S)-2-etilaminometil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



En un tubo sellado, se mezcló una solución de 6-[5-((S)-2-clorometil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,066 g, 0,185 mmol) en CH₃CN (2,5 ml) con K₂CO₃ (0,064 g, 0,464 mmol), TEA (0,188 g, 1,85 mmol), yoduro de sodio (0,028 g, 0,185 mmol) y clorhidrato de etanamina (0,151 g, 1,85 mmol). A continuación, se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se vertió en NaHCO₃ ac. (10 ml) y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 al 15 % de MeOH(NH₄OH al 1 %)-DCM para dar el compuesto del título (0,02 g, 30 %) como una goma naranja. EM: 365,2 (M+H⁺).

Ejemplo 10

6-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

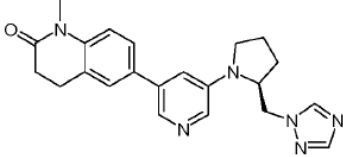
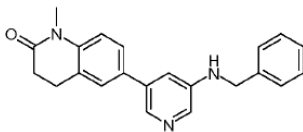
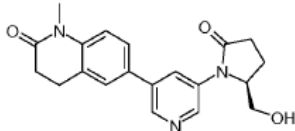
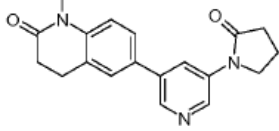
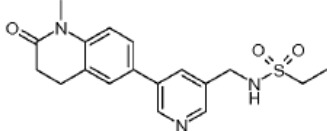
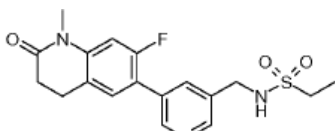


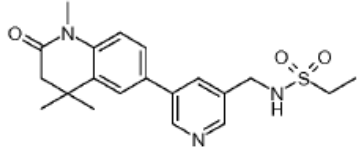
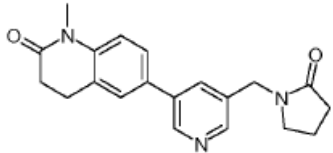
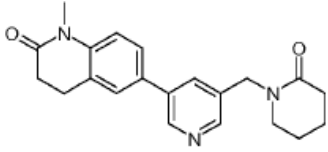
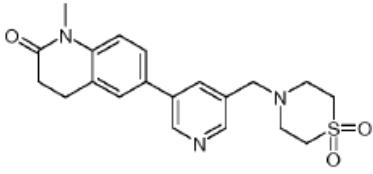
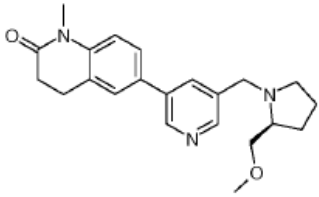
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-3 [C], 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1) se ha acoplado a 3-bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridina (intermedio A-6) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 352,3 (M+H⁺).

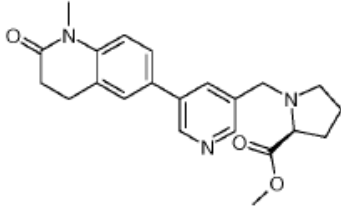
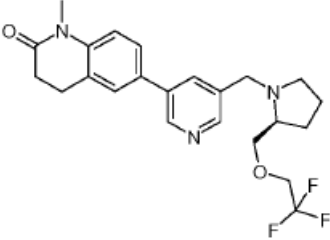
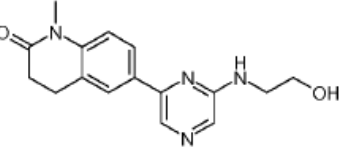
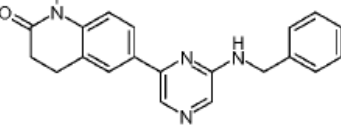
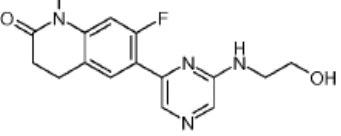
Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 2 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-3 [C], usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 2

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
11	1-metil-6-[5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	3-bromo-5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-piridina (intermedio A-5) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-	Espuma marrón clara	389,1

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H+)
		[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)		
12	6-(5-bencilamino-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	bencil-(5-bromo-piridin-3-il)-amina (intermedio A-8) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido blanco	344,1
13	6-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	(S)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-5-hidroximetil-pirrolidin-2-ona (intermedio A-9) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Espuma amarillo blanquecino	352,3
14	1-metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	1-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona (intermedio A-10) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido blanco	322,1
15	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico 	(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Espuma blanca	360,1
16	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico 	(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-22)	Sólido blanco	378,2
17	[5-(1,4,4-trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-	(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-	Sólido	388,1

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H+)
	quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico 	amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11) y 1,4,4-trimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-23)	blanquecino	
18	1-metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-ona (intermedio A-12) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Espuma marrón	336,4
19	1-metil-6-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-piperidin-2-ona (intermedio A-13) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido blanco	350,3
20	6-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	1,1-dióxido de 4-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-tiomorfolina (intermedio A-14) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido blanco	386,2
21	6-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	3-bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina (intermedio A-15) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Aceite incoloro	366,3
22	éster metílico del ácido (S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-2-carboxílico	éster metílico del ácido (S)-1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico (intermedio A-17) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-	Aceite marrón	380,3

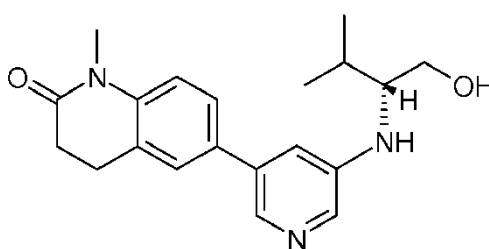
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H+)
		[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)		
23	1-metil-6-{5-[(S)-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	3-bromo-5-[(S)-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-piridina (intermedio A-19) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido ceroso incoloro	434,4
Ejemplo de referencia 24	6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piracin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	2-(6-cloro-piracin-2-ilamino)-etanol (intermedio A-20) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido marrón claro	299,2
Ejemplo de referencia 25	6-(6-bencilamino-piracin-2-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	bencil-(6-cloro-piracin-2-il)-amina (intermedio A-21) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido amarillo claro	345,1
Ejemplo de referencia 26	7-fluoro-6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piracin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	2-(6-cloro-piracin-2-ilamino)-etanol (intermedio A-20) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-22)	Sólido blanco	317,1
Ejemplo de referencia 27	6-(6-bencilamino-piracin-2-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona	bencil-(6-cloro-piracin-2-il)-amina (intermedio A-21) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona	Sólido amarillo	362,9

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H+)
		(intermedio A-22)		
Ejemplo de referencia 28	éster <i>tert</i> -butílico del ácido 6-[6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piracin-2-il]-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico 	éster <i>tert</i> -butílico del ácido 6-(6-cloro-piracin-2-il)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (intermedio 24) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido blanquecino	436,1
29	éster <i>tert</i> -butílico del ácido 6-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico 	éster <i>tert</i> -butílico del ácido 6-(5-bromo-piridin-3-il)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (intermedio 25) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido ceroso marrón	435,3

Ejemplo 30

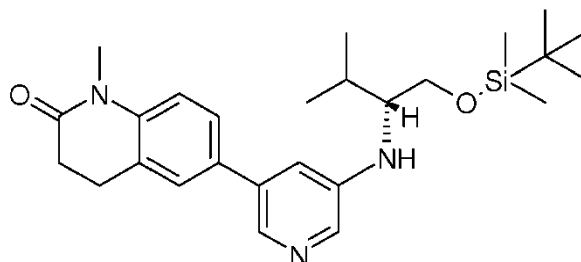
6-[5-((*R*)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

5



[A] 6-[5-[(*R*)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-propilamino]-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

10



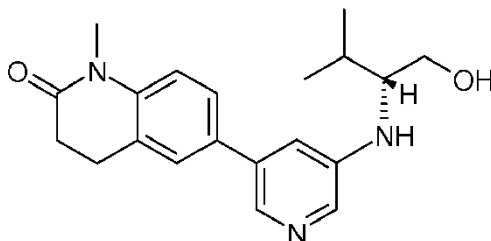
15

De forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación del intermedio A-3 [B] y A-3 [C]: i) (*R*)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-propilamina se ha hecho reaccionar con 3,5-dibromopiridina para dar (5-bromo-piridin-3-il)-[(*R*)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-propil]-amina; ii) la posterior condensación con

1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) dio el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro. EM: 454,3 (M+H⁺).

[B] 6-[5-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

5



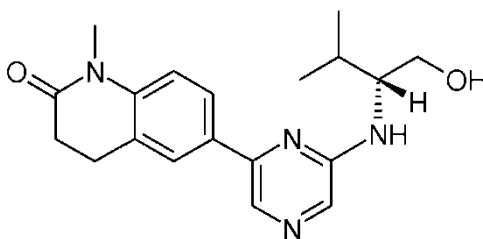
En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disolvió 6-{5-[(R)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-propilamino]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (60 mg, 132 μmol) en THF (1,5 ml) para dar una solución amarillo claro y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió TBAF, sol. 1 M en THF (132 μl, 132 μmol) gota a gota. Se agitó la solución a 0 °C durante 1,5 h y se dividió entre solución de NaHCO₃ sat. acuosa y AcOEt (3 x). Se recogieron las capas orgánicas, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, 100 % EtOAc seguido de 1 % MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (22 mg, 49 %) como una espuma amarillo claro. EM: 340,2 (M+H⁺).

15

Ejemplo de referencia 31

6-[6-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-piracin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

20



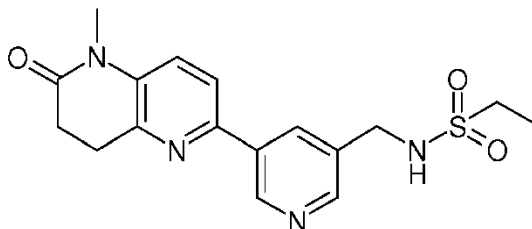
De forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación del intermedio A-20 y A-3 [C]: i) (R)-2-amino-3-metil-butan-1-ol se ha hecho reaccionar con 2,6-dicloropiracina para dar (R)-2-(6-cloro-piracin-2-ilamino)-3-metil-butan-1-ol; ii) la posterior condensación con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) dio el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM: 341,2 (M+H⁺).

25

Ejemplo de referencia 32

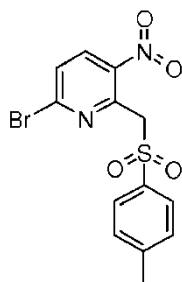
[5-(5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico

30

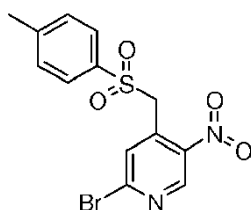


[A] 6-bromo-3-nitro-2-(tolueno-4-sulfonilmetil)-piridina

35



y 2-bromo-5-nitro-4-(toluene-4-sulfonylmethyl)piridina

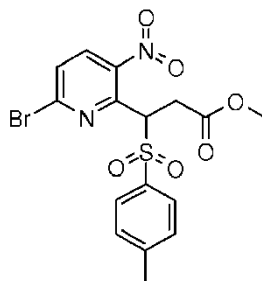


5

A una solución agitada de 2-bromo-5-nitro-piridina (3,4 g, 25,0 mmol) y 1-clorometanosulfonyl-4-metil-benceno (3,4 g, 25 mmol) en THF (100 ml) se le añadió solución de t-BuOK (1,0 M en THF, 55 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió AcOH (3,0 ml) a la solución anterior y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta TA y se agitó durante 20 minutos adicionales. Después de la extracción de la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío para dar una suspensión (50 ml), que después de la filtración dio 2-bromo-5-nitro-4-(toluene-4-sulfonylmethyl)piridina como un sólido blanco pálido (3,25 g, 35 %); se concentró el filtrado a vacío para dar 6-bromo-3-nitro-2-(toluene-4-sulfonylmethyl)piridina como un sólido amarillo claro (4,2 g, 45 %). EM: 371,1 y 373,1 (M+H⁺).

15

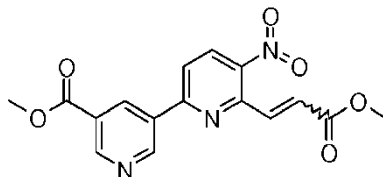
[B] éster metílico del ácido 3-(6-bromo-3-nitro-piridin-2-il)-3-(toluene-4-sulfonyl)-propiónico



Se suspendió una mezcla de 6-bromo-3-nitro-2-(toluene-4-sulfonylmethyl)piridina (3,3 g, 9,0 mmol), éster metílico del ácido bromoacético (2,1 ml, 22,5 mmol) y K₂CO₃ (8,4 g, 60,8 mmol) en DMF (18,0 ml) y se agitó a 40 °C durante 1 hora antes de verter en agua (50 ml). Después de la extracción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío para dar éster metílico del ácido 3-(6-bromo-3-nitro-piridin-2-il)-3-(toluene-4-sulfonyl)-propiónico (3,9 g, cuant.) como un sólido amarillo claro. EM: 443,1 y 445,1 (M+H⁺).

25

[C] éster metílico del ácido 6-(2-metoxicarbonil-vinil)-5-nitro-[2,3']bipiridinil-5'carboxílico



30

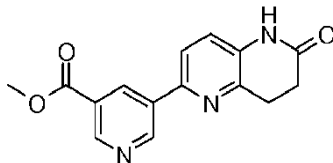
Se disolvieron éster metílico del ácido 3-(6-bromo-3-nitro-piridin-2-il)-3-(toluene-4-sulfonyl)-propiónico (1,2 g, 2,7 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (190 mg, 0,27 mmol), Na₂CO₃ (572 mg, 5,4 mmol) y éster pinacólico del ácido 3-(metoxicarbonil)piridin-5-borónico (926 mg, 3,5 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 120 °C durante 3 horas antes de verterse en H₂O (50 ml). Después de la extracción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío para dar éster

35

metílico del ácido 6-(2-metoxicarbonil-vinil)-5-nitro-[2,3']bipiridinil-5'-carboxílico (926 mg, cuant.) como un sólido amarillo claro. EM: 344,1 (M+H⁺).

[D] éster metílico del ácido 5-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-il)-nicotínico

5

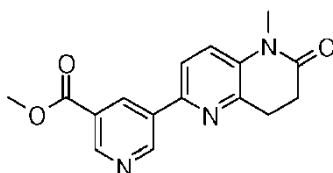


10

Se suspendieron éster metílico del ácido 6-(2-metoxicarbonil-vinil)-5-nitro-[2,3']bipiridinil-5'-carboxílico (926 mg, 2,7 mmol), Pd al 10 %/C (300 mg) y AcOH (1,3 ml) en metanol (300 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 50 °C a 0,34 MPa (50 psi) de presión de H₂ durante 13 horas. Después de la filtración, se concentró la mezcla de reacción a vacío para dar un producto bruto de éster metílico del ácido 5-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-il)-nicotínico (500 mg, 65,4 %) como un sólido amarillo claro. EM: 284,1 (M+H⁺).

[E] éster metílico del ácido 5-(5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-il)-nicotínico

15

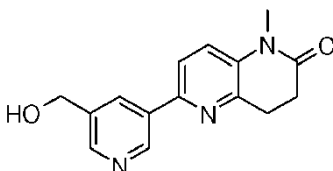


20

A una solución agitada de éster metílico del ácido 5-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-il)-nicotínico (430 mg, 1,52 mmol) en THF (15,0 ml) se le añadió NaH al 60 % (91 mg, 2,28 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 2-5 °C durante 0,5 h antes de que se añadiera CH₃I (0,3 ml, 4,56 mmol). Después de agitar durante la noche a TA, se vertió en agua (5,0 ml). Después de la extracción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío para dar éster metílico del ácido 5-(5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-il)-nicotínico (383,7 mg, 85 %) como un sólido amarillo claro. EM: 298,1 (M+H⁺).

25

[F] 6-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona

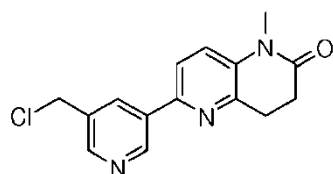


30

A una solución agitada de éster metílico del ácido 5-(5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-il)-nicotínico (270 mg, 0,91 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió borohidruro de sodio (300 mg, 8,0 mmol) a TA. Después de agitar durante la noche, se desactivó la mezcla de reacción añadiendo agua (5,0 ml). A continuación, se concentró a vacío para dar un aceite amarillo claro. Después de la extracción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío para dar 6-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona (190 mg, 77,6 %) como un sólido blanco. EM: 270,1 (M+H⁺).

35

[G] 6-(5-clorometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona

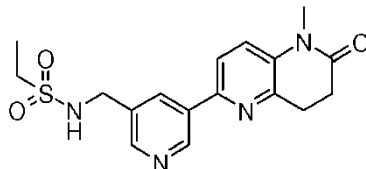


40

A 0 °C, se trató 6-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona (170 mg, 0,63 mmol) en DCM (15 ml) con cloruro de tionilo (0,32 ml, 4,0 mmol). Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se agitara a 2-5 °C durante 2 horas antes de verterse en solución de NaHCO₃ ac. sat. (50 ml). Después de la extracción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se

concentró a vacío para dar 6-(5-clorometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,5]naftiridin-2-ona (156 mg, 86,3 %) como un aceite amarillo. EM: 288,1 (M+H⁺).

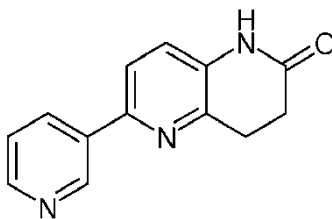
[H] [5-(5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico



A una solución agitada de amida del ácido etanosulfónico (118 mg, 1,08 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió NaH al 60 % (35 mg, 0,81 mmol) a TA y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 0,5 horas antes de que se añadiera 6-(5-clorometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,5]naftiridin-2-ona (156 mg, 0,54 mmol). Después de continuar agitando a TA durante 2 horas adicionales, se añadió agua (1,0 ml). Después de la extracción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó prep-HPLC para dar el compuesto del título (15 mg, 7,7 %) como un sólido amarillo claro. EM: 361,1 (M+H⁺).

Ejemplo 33

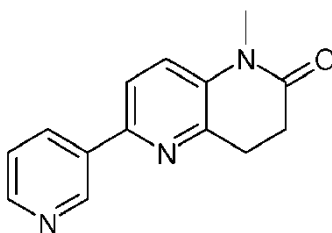
6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1*H*-[1,5]naftiridin-2-ona



De forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de ejemplo 32 (etapas [C] a [D]), se preparó el compuesto del título usando éster metílico del ácido 3-(6-bromo-3-nitro-piridin-2-il)-3-(tolueno-4-sulfonil)-propiónico y ácido 3-piridinborónico como los correspondientes materiales de partida. EM: 226,1 (M+H⁺).

Ejemplo 34

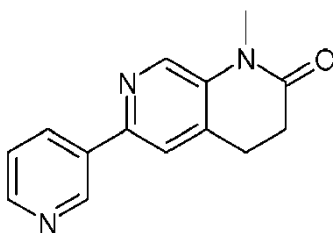
1-metil-6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1*H*-[1,5]naftiridin-2-ona



De forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de ejemplo 32 (etapa [E]), se preparó el compuesto del título usando 6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1*H*-[1,5]naftiridin-2-ona (ejemplo 33) como el correspondiente material de partida. EM: 240,2 (M+H⁺).

Ejemplo 35

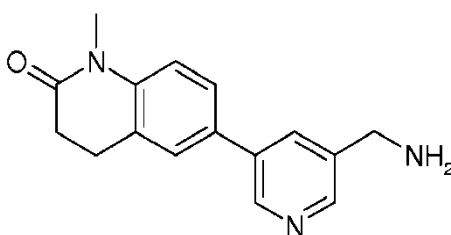
1-metil-6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1*H*-[1,7]naftiridin-2-ona



De forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de ejemplo 32 (etapas [B] a [E]), se preparó el compuesto del título usando 2-bromo-5-nitro-4-(tolueno-4-sulfonilmetil)-piridina (ejemplo 32 [A]) y ácido 3-piridinborónico como los correspondientes materiales de partida. EM: 240,1 (M+H⁺).

Ejemplo 36

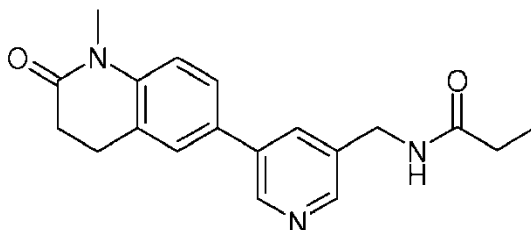
6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-bromo-piridin-3-il-metilamina (0,5 g, 2,67 mmol), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1, 0,845 g, 2,94 mmol) y EtOH (48 ml). A continuación, se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (0,093 g, 0,080 mmol), seguido de solución de Na₂CO₃ acuosa (8 ml, 0,312 g, 2,94 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 85 °C durante la noche. Se evaporó la mezcla hasta sequedad, se tomó el residuo en EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). Se evaporó el filtrado hasta sequedad. A continuación, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 20 % de MeOH(NH₄OH al 1 %)-DCM para dar el compuesto del título (0,7 g, 94 %) como un sólido blanquecino. EM: 268,2 (M+H⁺).

Ejemplo 37

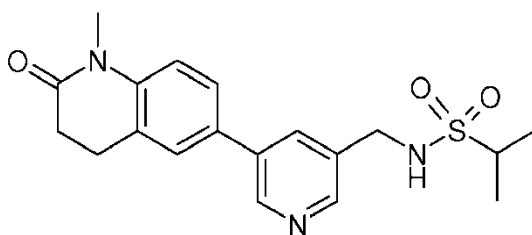
N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida



A una solución de 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36, 0,05 g, 0,187 mmol) en DMF seco (1 ml) se le añadieron EDCI (0,039 g, 0,206 mmol), base de Hünig (0,060 g, 0,468 mmol) y ácido propiónico (0,021 g, 0,282 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se vertió en solución de NH₄Cl sat. (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10 % de MeOH(NH₄OH al 1 %)-DCM para dar el compuesto del título (0,029 g, 48 %) como un sólido blanco. EM: 324,4 (M+H⁺).

Ejemplo 38

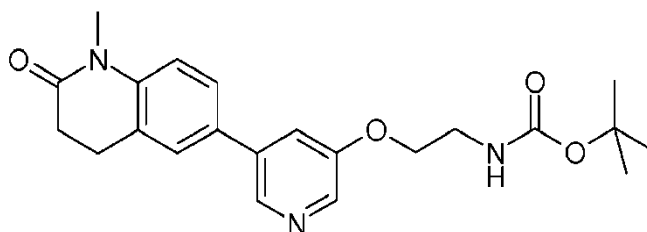
[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-2-sulfónico



5 A una solución de 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 36, 0,05 g, 0,187 mmol) en DCM (1 ml) enfriada hasta 0 °C se le añadieron trietilamina (0,038 g, 0,374 mmol) y cloruro de isopropilsulfonilo (0,029 g, 0,206 mmol). Se agitó la suspensión resultante a 0 °C durante 4 h y a continuación se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se vertió en H₂O (5 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10 % de MeOH(NH₄OH al 1 %)-DCM para dar el compuesto del título (0,023 g, 33 %) como una espuma blanca. EM: 374,1 (M+H⁺).

Ejemplo 39

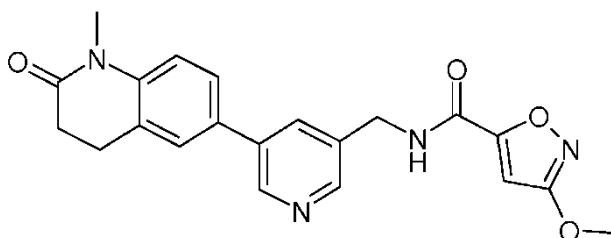
15 **éster *terc*-butílico del ácido {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-carbámico**



20 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-3 [C], 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) se ha acoplado a éster *terc*-butílico del ácido [2-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-etil]-carbámico (intermedio A-7) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 398,1 (M+H⁺).

Ejemplo 40

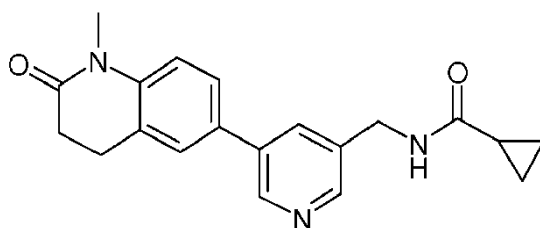
25 **[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico**



30 A una solución de 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 36, 0,05 g, 0,187 mmol) en DCM seco (1 ml) se le añadieron EDCl (0,039 g, 0,206 mmol), hidroxibenzotriazol (0,032 g, 0,206 mmol), base de Hünig (0,060 g, 0,468 mmol) y ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico (0,040 g, 0,281 mmol) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se vertió en solución de NaHCO₃ sat. (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10 % de MeOH(NH₄OH al 1 %)-DCM para dar el compuesto del título (0,03 g, 41 %) como un sólido blanco. EM: 393,1 (M+H⁺).

Ejemplo 41

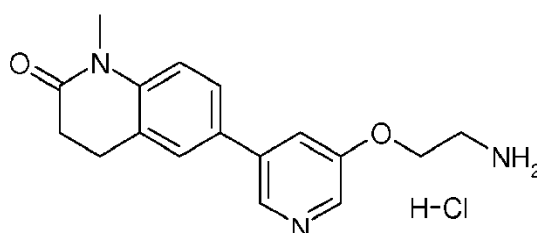
40 **[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 37, 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 36) se ha hecho reaccionar con ácido ciclopropanocarboxílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 336,3 (M+H⁺).

Ejemplo 42

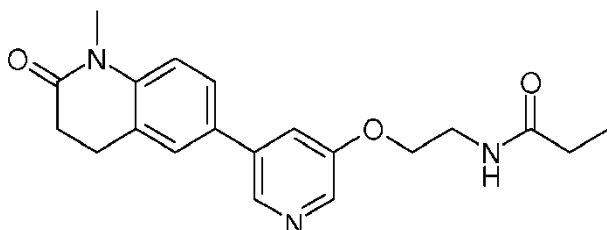
clorhidrato de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



A una solución de éster *tert*-butílico del ácido {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-carbámico (ejemplo 39, 0,06 g, 0,151 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,151 ml, 0,604 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se separó por filtración la suspensión resultante y se trituró el material sólido en éter dietílico, se separó por filtración y se secó además a alto vacío para dar el compuesto del título (0,046 g, 91 %) como un sólido blanco. EM: 298,3 (M+H⁺).

Ejemplo 43

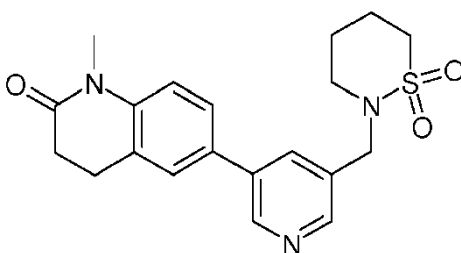
***N*-[2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil]-propionamida**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 37, clorhidrato de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 42) se ha hecho reaccionar con ácido propiónico para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 354,3 (M+H⁺).

Ejemplo 44

6-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiacinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



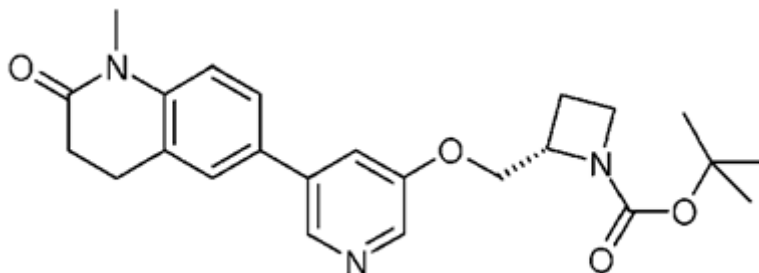
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-12 [B] y al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-3 [C], 1,1-dióxido de [1,2]tiaciano se hizo reaccionar con 3-bromo-

5-clorometil-piridina (intermedio A-12 [A]) en presencia de NaH para dar 1,1-dióxido de 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-[1,2]tiacinao, que se hizo reaccionar posteriormente con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM: 386,2 (M+H⁺).

Ejemplo 45

éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-acetidin-1-carboxílico

Quiral

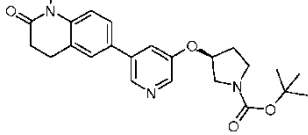
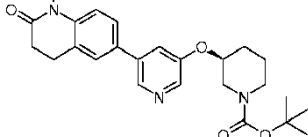
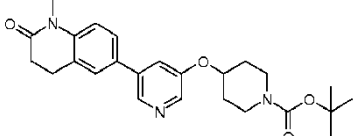
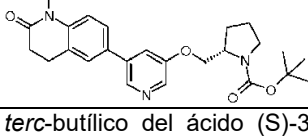
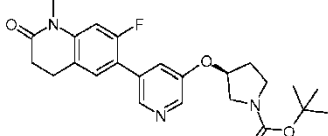
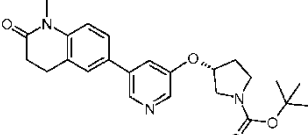


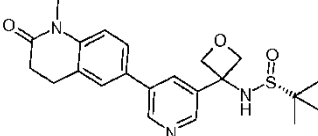
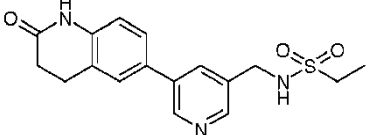
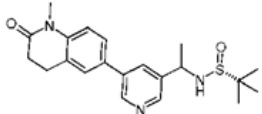
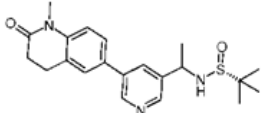
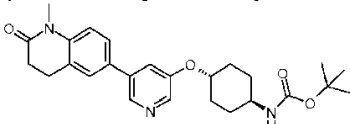
Se cargó un tubo sellado con éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-(5-bromo-piridin-3-iloximetil)-acetidin-1-carboxílico (intermedio A-26, 0,260 g, 0,76 mmol), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1, 0,239 g, 0,83 mmol) y DMF (3 ml). A continuación, se añadieron cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (0,053 g, 0,076 mmol), seguido de solución de Na₂CO₃ acuosa 1 N (2,27 ml, 2,27 mmol) y se calentó la reacción hasta 110 °C (baño de aceite precalentado) durante 1 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (20 ml). Se vertió el filtrado resultante en NaHCO₃ ac. (20 ml) y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100 % de EtOAc-heptano para dar el compuesto del título (0,277 g, 86 %) como una espuma marrón claro. EM: 424,1 (M+H⁺).

Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 3 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 3

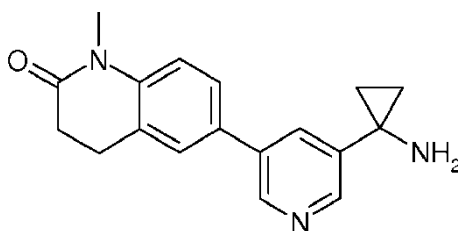
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
46	éster <i>terc</i> -butílico del ácido (R)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico	éster <i>terc</i> -butílico del ácido (R)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermedio A-27) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-22)	Sólido incoloro	442,3
47	éster <i>terc</i> -butílico del ácido 3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-acetidin-1-carboxílico	éster <i>terc</i> -butílico del ácido 3-(5-bromopiridin-3-iloxi)-acetidin-1-carboxílico (intermedio A-28) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido incoloro	410,5

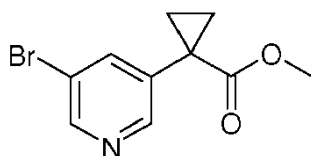
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
48	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico 	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (S)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermedio A-29) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido incoloro	424,1
49	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico 	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (S)-3-(5-bromopiridin-3-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (intermedio A-30) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Aceite incoloro	438,3
50	éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico 	éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-(5-bromopiridin-3-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (intermedio A-31) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido amorfo incoloro	438,3
51	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (S)-2-[(5-bromo-3-iloximetil)pirrolidino]-1-carboxílico 	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (S)-2-[(5-bromopiridin-3-iloxi)metil]pirrolidino-1-carboxílico (intermedio A-32) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido incoloro	438,5
52	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (S)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico 	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (S)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermedio A-29) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-22)	Sólido incoloro	n.d.
53	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (R)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico 	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (R)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermedio A-27) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido incoloro	424,2

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
54	{3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-oxetan-3-il}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico 	(R)-N-(3-(5-bromopiridin-3-il)oxetan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfínico (intermedio A-33) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido marrón amorfo	414,4
55	[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico 	(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11) y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (intermedio A-34)	Sólido incoloro amorfo	346,1
56	{{(S o R)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico  (S o R)	[(S y R)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermedio A-35) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1) seguido de separación con HPLC.	Sólido incoloro amorfo	386,1
57	{{(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del (R)-2-metil-propano-2-sulfínico  (R o S)	[(S y R)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermedio A-35) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1) seguido de separación con HPLC.	Sólido incoloro amorfo	386,1
58	éster <i>tert</i> -butílico del ácido {(<i>trans</i>)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-carbámico 	(<i>trans</i>)-4-(5-bromopiridin-3-iloxi)ciclohexilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (intermedio A-54) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1).	Sólido blanquecino	452,5

Ejemplo 59**6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**

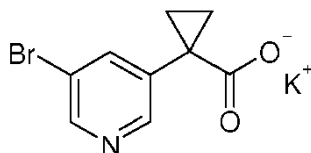
5

**[A] 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo**



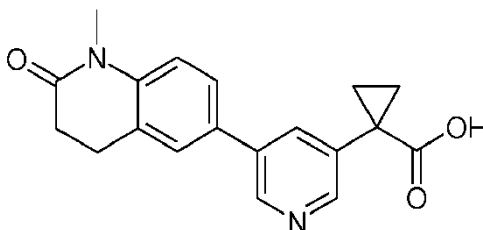
5 A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetato de metilo (4 g, 17,4 mmol) en DMF (80 ml), enfiada a 0 °C con un baño de hielo, se le añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,918 g, 38,3 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 min. A continuación, se añadió una solución de 1,2-dibromoetano (3,27 g, 17,4 mmol) en DMF (16 ml) a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron secuencialmente otras dos porciones de NaH al 60 % en aceite mineral (2 x 0,2 g), hasta que se completó la conversión. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 125 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (4,764 g, 99 %) como un aceite marrón, que se usó sin purificación adicional. EM: 256,0 y 258,0 (M+H⁺).

[B] 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de potasio



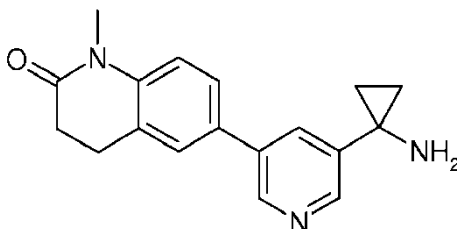
15 A una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo (4,764 g, 18,6 mmol) en THF (190 ml) se le añadió trimetilsilanolato de potasio al 90 % (2,65 g, 18,6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se filtró la mezcla y se lavó con THF para dar el producto deseado (2,668 g) como un sólido marrón claro. Se concentraron los licores madre hasta alrededor de 50 ml de THF. Se añadió otra porción de trimetilsilanolato de potasio al 90 % (0,43 g) se le añadió y se continuó con la agitación durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación, se filtró la mezcla y se lavó de nuevo con THF para dar un segundo lote de producto deseado (0,953 g) que se combinó con el primer lote para dar el compuesto del título (3,621 g, 59,1 %) como un sólido marrón claro. EM: 242,0 y 244,1 (M+H⁺).

[C] ácido 1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)piridin-3-il)ciclopropano-carboxílico



30 Se cargó un matraz con 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de potasio (0,5 g, 1,52 mmol), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1, 0,479 g, 1,67 mmol) y DMF (7 ml). A continuación, se añadieron cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (0,106 g, 0,152 mmol), seguido de solución de Na₂CO₃ acuosa 1 N (3,64 ml, 2,4 mmol) y se calentó la reacción hasta 120 °C (baño de aceite precalentado) durante 1 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 15 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,551 g, 100 %) como un sólido marrón. EM: 323,4 (M+H⁺).

[D] 6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



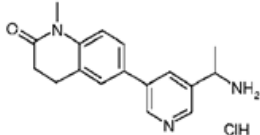
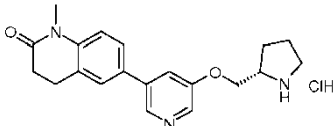
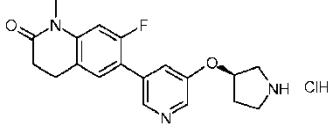
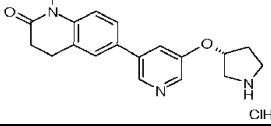
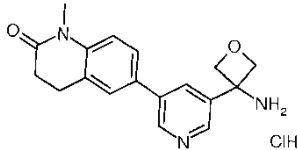
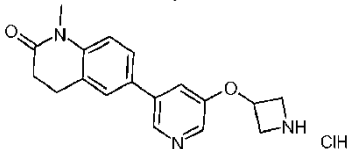
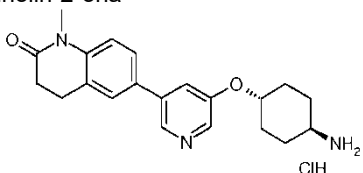
40

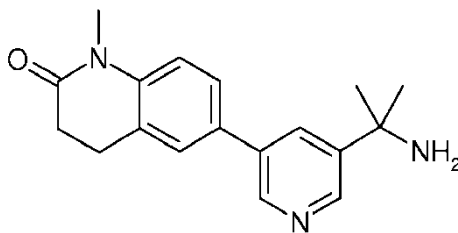
A una solución de ácido 1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (0,551 g, 1,52 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron TEA (0,185 g, 1,83 mmol) y difenilfosforilacida (0,419 g, 1,52 mmol) y a continuación se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 4 h. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió una solución 1 M de trimetilsilanoato de sodio en THF (3,04 ml, 3,04 mmol) y se agitó la mezcla durante 45 min a temperatura ambiente. Después de desactivar con HCl ac. 0,1 M (40 ml), se lavó la solución acuosa con éter (2 veces), a continuación se basificó con NaOH ac. 1 M y a continuación se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,333 g, 71 %) como una espuma amarilla. EM: 294,4 (M+H⁺).

Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 4 se prepararon por tratamiento del material de partida apropiado con HCl en metanol de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42 (aislamiento de los compuestos como sales HCl por evaporación directa o por extracción básica seguido de cromatografía en gel de sílice o en fase inversa):

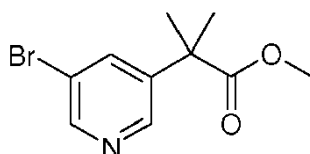
Tabla 4

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
60	clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 48)	Sólido amarillo	324,3
61	1-metil-6-[5-((S)-piperidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 49)	Sólido amorfo incoloro	338,3
62	clorhidrato de 1-metil-6-[5-(piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 50)	Sólido amarillo claro	338,4
63	6-[5-((S)-1-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-acetidin-1-carboxílico (ejemplo 45)	Aceite amarillo claro	324,2
64	clorhidrato de 6-[5-((S o R)-1-amino-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	{(S o R)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (ejemplo 56)	Sólido incoloro	282,1

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
65	clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona  (R o S)	{(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (ejemplo 57)	Sólido incoloro	282,1
66	clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 51)	Sólido amarillo	338,2
67	clorhidrato de 7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (R)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 46)	Sólido amarillo claro	342,3
68	clorhidrato de 1-metil-6-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	éster <i>tert</i> -butílico del ácido (R)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 53)	Sólido amarillo	324,5
69	clorhidrato de 6-[5-(3-amino-oxetan-3-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	{3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-oxetan-3-il}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (ejemplo 54)	Sólido amarillo claro	310,2
70	clorhidrato de 6-[5-(acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	éster <i>tert</i> -butílico del ácido 3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-acetidin-1-carboxílico (ejemplo 47)	Sólido amarillo	310,3
71	clorhidrato de 6-[5-((<i>trans</i>)-4-amino-ciclohexiloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	éster <i>tert</i> -butílico del ácido {(<i>trans</i>)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-carbámico (ejemplo 58)	Sólido amarillo	352,5

Ejemplo 72**6-[5-(1-amino-1-metil-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**

5

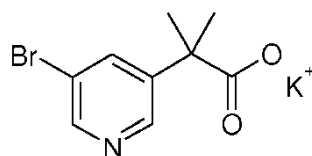
[A] 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropanoato de metilo

10

A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetato de metilo (0,7 g, 3,04 mmol) en DMF (14 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,244 g, 6,09 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min. A continuación, se añadió una solución de MeI (0,864 g, 6,09 mmol) en DMF (16 ml) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió otra porción de NaH al 60 % en aceite mineral (0,073 g) a la mezcla que se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en H₂O (15 ml) y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 50 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,617 g, 75 %) como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional. EM: 258,2 y 260,3 (M+H⁺).

15

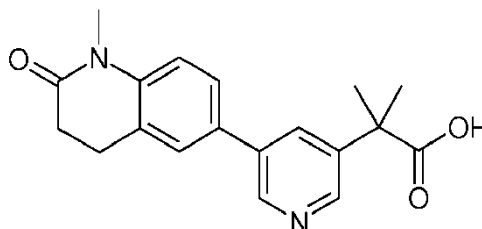
20

[B] 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropanoato de potasio

25

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 59 [B], 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropanoato de metilo (ejemplo 72 [A]) se hizo reaccionar con trimetilsilanolato de potasio al 90 % para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro. EM: 244,3 (M+H⁺).

30

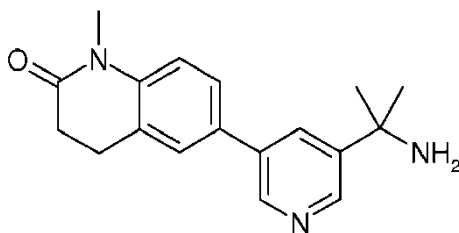
[C] ácido 2-metil-2-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)piridin-3-il)propanoico

35

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 59 [C], 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropanoato de potasio (ejemplo 72 [B]) se hizo reaccionar con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1) en presencia de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y Na₂CO₃ (solución ac. 1 M) para dar el compuesto del título como una espuma marrón. EM: 325,4 (M+H⁺).

40

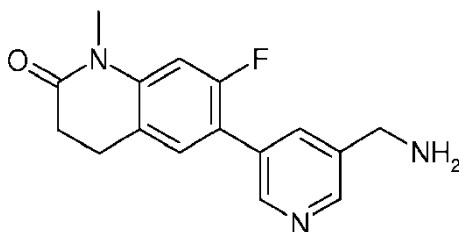
[D] 6-[5-(1-amino-1-metil-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 59 [D], ácido 2-metil-2-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)piridin-3-il)propanoico (ejemplo 72 [C]) se hizo reaccionar con difenilfosforilacida en presencia de TEA y a continuación trimetilsilanoato de sodio (1 M en THF) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo marrón claro. EM: 296,5 (M+H⁺).

Ejemplo 73

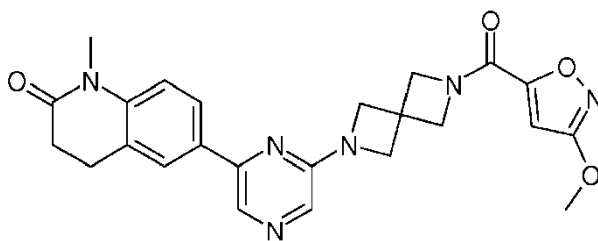
10 **6-(5-aminometil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, la reacción de 3-aminometil-5-bromopiridina y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-22) dio el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM: 286,7 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 74

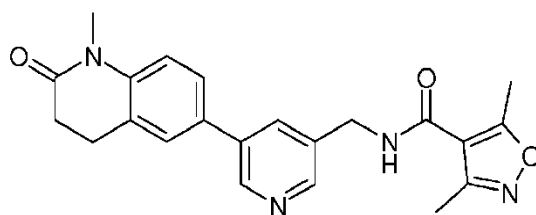
20 **6-{6-[6-(3-metoxi-isoxazol-5-carbonil)-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il]-piracin-2-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**



A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(6-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)piracin-2-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (intermedio A-36, 0,030 g, 0,067 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (0,014 g, 0,1 mmol) y TBTU (0,024 g, 0,073 mmol) seguido de base de Hünig (0,022 g, 0,167 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se vertió en solución de NaHCO₃ sat. (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5% de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,007 g, 20 %) como un sólido amarillo. EM: 461,3 (M+H⁺).

Ejemplo 75

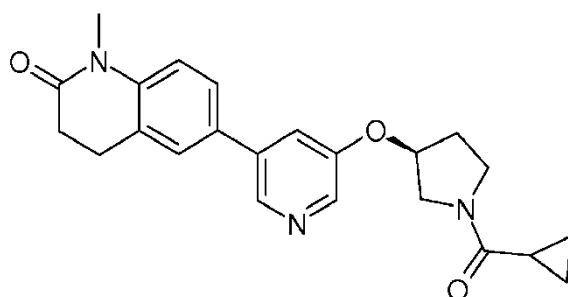
35 **[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico**



A una solución de 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36, 0,047 g, 0,177 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico (0,037 g, 0,266 mmol) y TBTU (0,063 g, 0,195 mmol) seguido de base de Hünig (0,048 g, 0,372 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se purificó la mezcla directamente por HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX, eluyendo con un gradiente del 20 al 98 % de MeOH-H₂O (TEA al 0,05 %) para dar el compuesto del título (0,041 g, 59 %) como un sólido incoloro. EM: 391,3 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 76**

6-[5-((S)-1-ciclopropanocarbonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

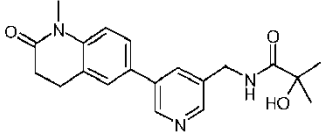
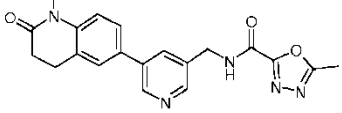
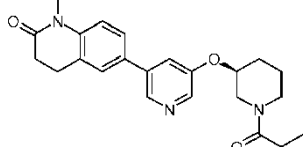
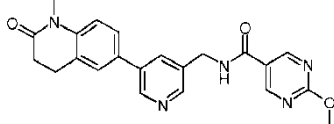
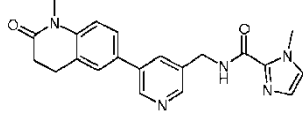
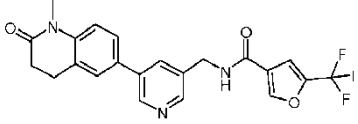
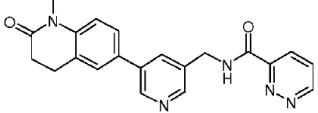


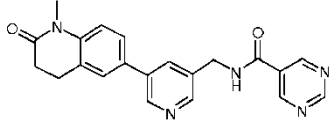
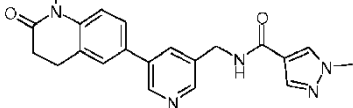
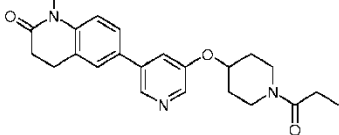
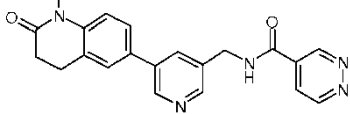
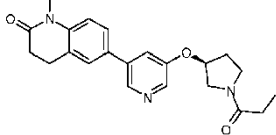
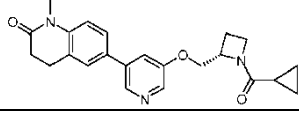
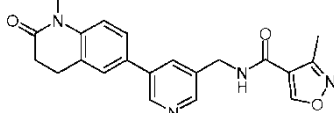
A una solución de clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 60, 0,05 g, 0,139 mmol) en DCM seco (1,5 ml) se le añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,015 g, 0,139 mmol) seguido de TEA (0,035 g, 0,347 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se vertió en solución de NaHCO₃ sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,032 g, 59 %) como una espuma incolora. EM: 392,2 (M+H⁺).

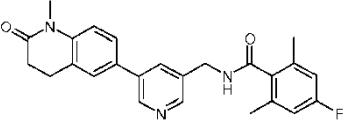
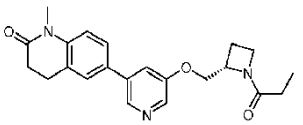
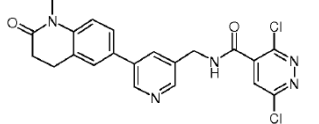
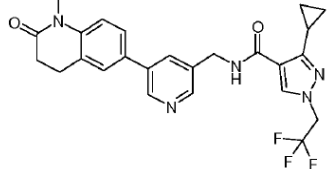
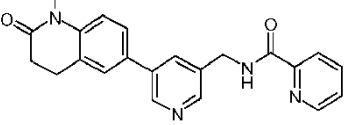
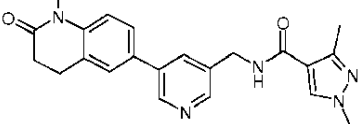
Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 5 se prepararon por tratamiento de los materiales de partida apropiados en las condiciones de acoplamiento apropiadas como se describe en los ejemplos 40, 74, 75 o 76.

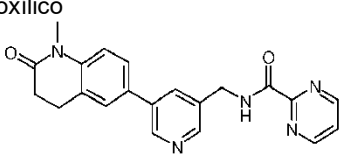
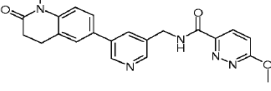
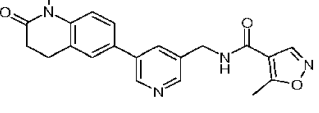
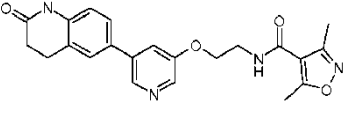
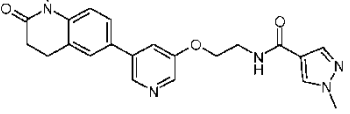
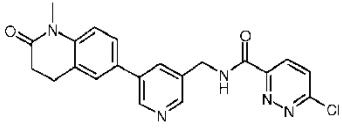
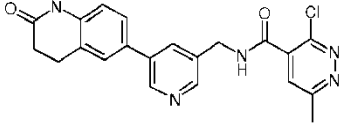
Tabla 5

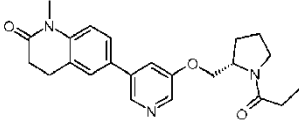
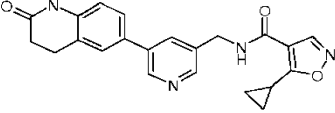
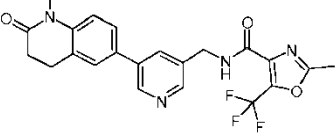
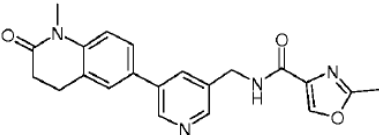
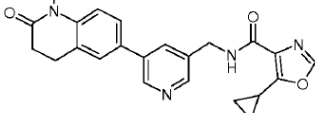
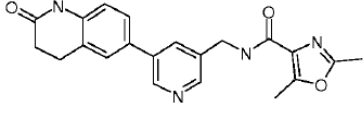
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. análoga a	
77	3-metil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-butiramida	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 3-metil-butírico	Sólido incoloro expl. 74	352,4
78	3,3,3-trifluoro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida	ácido 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y 3,3,3-trifluoro-propiónico	Sólido incoloro expl. 74	378,3

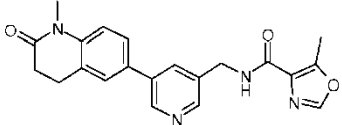
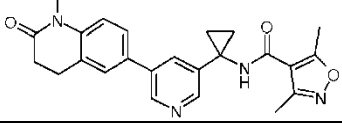
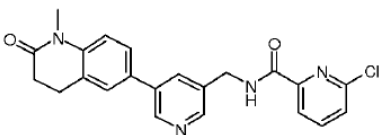
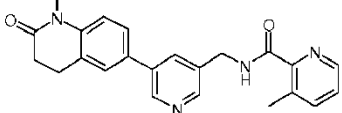
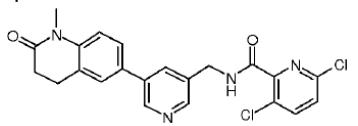
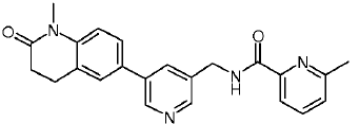
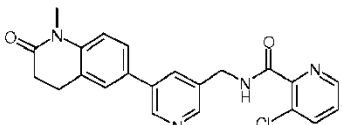
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. análoga a	
79	2-hidroxi-2-metil- <i>N</i> -[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico	Sólido incoloro expl. 74	354,3
80	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	378,3
81	1-metil-6-[5-((<i>S</i>)-1-propionil-piperidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	1-metil-6-[5-((<i>S</i>)-piperidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 61) y ácido propiónico	Sólido amorfo naranja expl. 74	394,1
82	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	404,3
83	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	376,2
84	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-trifluorometil-furan-3-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-trifluorometil-furan-3-carboxílico	Sólido amorfo incoloro expl. 75	430,4
85	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridacin-3-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido piridacin-3-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	374,3

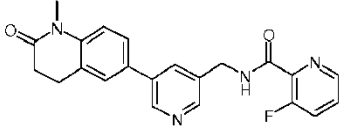
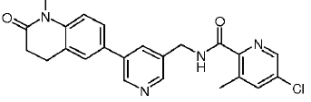
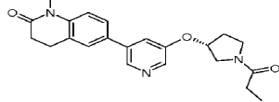
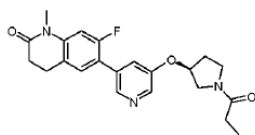
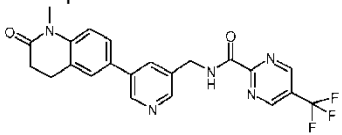
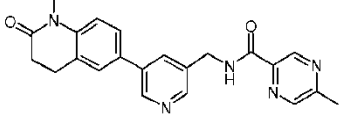
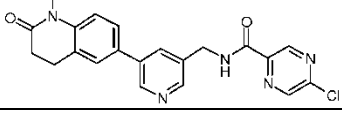
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. análoga a	
86	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-ridin-3-ilmetil]-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido pirimidin-5-carboxílico	Sólido marrón claro expl. 75	374,3
87	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	376,4
88	1-metil-6-[5-(1-propionil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	clorhidrato de 1-metil-6-[15(piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 62) y ácido propiónico	Sólido amorfo naranja expl. 74	394,1
89	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridacin-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido piridacin-4-carboxílico	Sólido amorfo incoloro expl. 75	374,3
90	1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 60) y ácido propiónico	Aceite amarillo claro expl. 74	380,3
91	6-[5-((S)-1-ciclopropanocarbonil-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	6-[5-((S)-1-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 63) y cloruro de ciclopropanocarbonilo	Sólido amorfo blanquecino expl. 76	392,2
92	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido marrón claro expl. 75	377,1

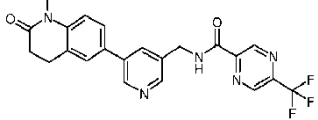
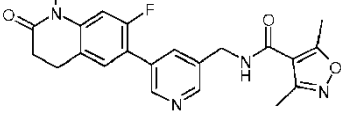
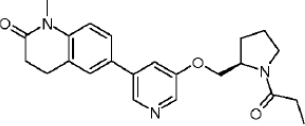
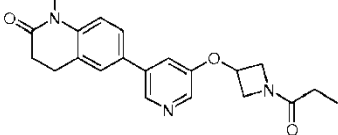
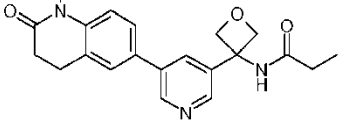
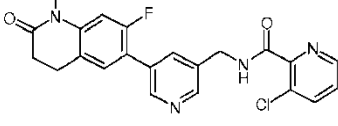
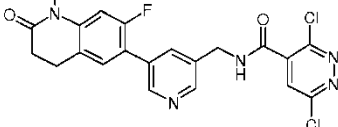
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. análoga a	
93	4-fluoro-2,6-dimetil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-benzamida 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 4-fluoro-2,6-dimetilbenzoico	Sólido incoloro expl. 75	418,3
94	1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	6-[5-((S)-1-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 63) y cloruro de propionilo	Aceite amarillo claro expl. 76	380,3
95	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dicloro-piridacin-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 3,6-dicloro-piridacin-4-carboxílico	Sólido amorfo incoloro expl. 75	442,3
96	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-ridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-ciclopropil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 3-ciclopropil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	484,4
97	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido piridin-2-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	373,3
98	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico	Sólido amorfo incoloro expl. 75	390,3

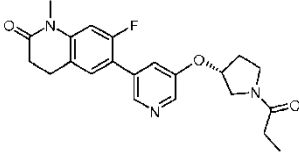
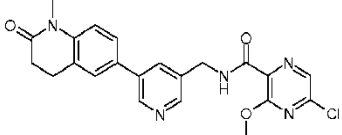
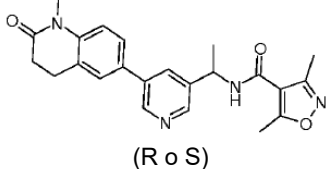
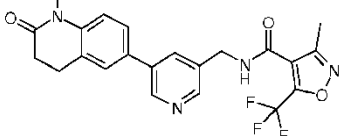
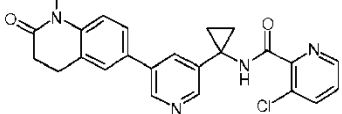
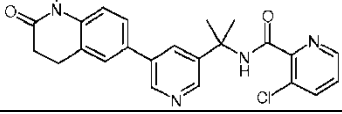
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. análoga a	
99	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido pirimidin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido pirimidin-2-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	374,3
100	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metoxi-piridacin-3-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 6-metoxi-piridacin-3-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	404,5
101	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro expl. 40	377,1
102	{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico 	clorhidrato de 6-[5-(2-aminoetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 42) y ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido amarillo claro expl. 75	421,1
103	{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico 	clorhidrato de 6-[5-(2-aminoetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 42) y ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	406,4
104	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-piridacin-3-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 6-cloro-piridacin-3-carboxílico	Sólido incoloro expl. 40	408,3
105	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-6-metil-piridacin-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 3-cloro-6-metilpiridacin-4-carboxílico	Sólido incoloro expl. 40	422,0

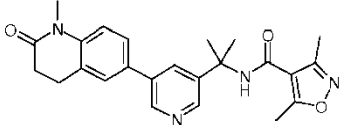
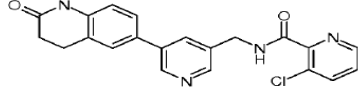
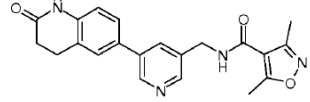
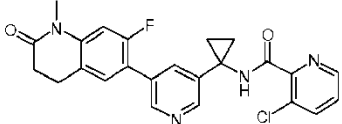
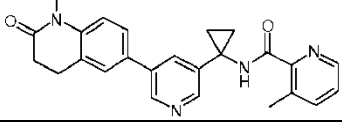
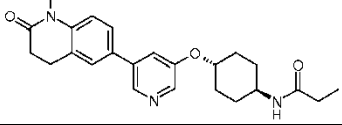
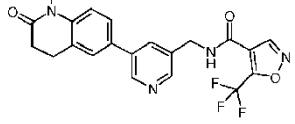
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. análoga a	
106	1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 66) y cloruro de propionilo	Sólido amorfo incoloro expl. 76	394,3
107	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido amorfo incoloro expl. 75	403,3
108	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	445,3
109	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico	Sólido blanquecino expl. 75	377,4
110	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico	Sólido amorfo incoloro expl. 75	403,6
111	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	391,3

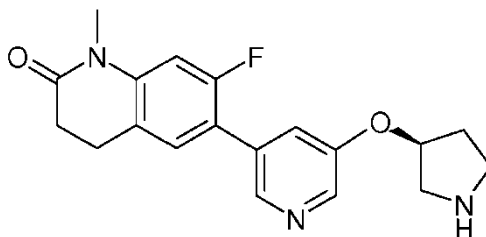
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. análoga a	
112	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	377,4
113	{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico 	6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 59) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro expl. 40	417,4
114	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico	Sólido blanquecino expl. 75	407,2
115	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	387,2
116	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dicloro-piridin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 3,6-dicloro-piridin-2-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	441,2
117	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	387,2
118	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	Sólido blanquecino expl. 75	407,2

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. análoga a	
119	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-fluoro-piridin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 3-fluoro-piridin-2-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	391,2
120	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-cloro-3-metil-piridin-2-carboxílico	Sólido blanquecino expl. 75	421,1
121	1-metil-6-[5-((<i>R</i>)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	clorhidrato de 1-metil-6-[5-((<i>R</i>)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 68) y cloruro de propionilo	Sólido amarillo claro expl. 76	380,2
122	7-fluoro-1-metil-6-[5-((<i>S</i>)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	7-fluoro-1-metil-6-[5-((<i>S</i>)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 146) y cloruro de propionilo	Sólido amarillo expl. 76	398,2
123	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-trifluorometil-pirimidin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-trifluorometil-pirimidin-2-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	442,5
124	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-piracina-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-metil-piracina-2-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	388,3
125	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-piracina-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-cloro-piracina-2-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	408,4

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. análoga a	
126	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piracina-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-trifluorometil-piracina-2-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	442,4
127	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 73) y ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro expl. 40	409,5
128	1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	clorhidrato de 1-metil-6-[5-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 148) y cloruro de propionilo	Sólido amarillo expl. 76	394,5
129	1-metil-6-[5-(1-propionil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	clorhidrato de 6-[5-(acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 70) y cloruro de propionilo	Sólido amorfo incoloro expl. 76	366,5
130	N-{3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-oxetan-3-il}-propionamida 	clorhidrato de 6-[5-(3-amino-oxetan-3-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 69) y cloruro de propionilo	Sólido amorfo incoloro expl. 76	366,1
131	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 73) y ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico	Sólido blanquecino expl. 75	425,4
132	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dicloro-piridacina-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 73) y ácido 3,6-dicloro-piridacina-4-carboxílico	Sólido amorfo incoloro expl. 40	460,3

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. análoga a	
133	7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	clorhidrato de 7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 67) y cloruro de propionilo	Sólido amarillo expl. 76	398,5
134	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-3-metoxi-piracin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-cloro-3-metoxi-piracin-2-carboxílico	Sólido amorfo amarillo expl. 75	438,1
135	{(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico  (R o S)	clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 65) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro expl. 74	405,5
136	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 3-metil-5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido blanquecino expl. 40	445,5
137	{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico 	6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 59) y ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	Sólido blanquecino expl. 75	433,5
138	{1-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico 	6-[5-(1-amino-1-metil-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 72) y ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	Sólido amorfo blanquecino expl. 75	435,5

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. análoga a	
139	{1-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico 	6-[5-(1-amino-1-metil-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 72) y ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido blanquecino expl. 40	419,5
140	[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 149) y ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	Sólido amarillo claro expl. 75	393,5
141	[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 149) y ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro expl. 40	377,5
142	[1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico 	6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 150) y ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	Sólido amorfo marrón claro expl. 75	451,5
143	{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-pyridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico 	6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 59) y ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico	Sólido incoloro expl. 75	413,5
144	<i>N</i> -{(<i>trans</i>)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-propionamida 	clorhidrato de 6-[5-(<i>trans</i>)-4-amino-ciclohexiloxi]-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 71) y cloruro de propionilo	Sólido incoloro expl. 76	408,5
145	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido amorfo marrón claro expl. 40	431,5

Ejemplo 146**7-fluoro-1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**

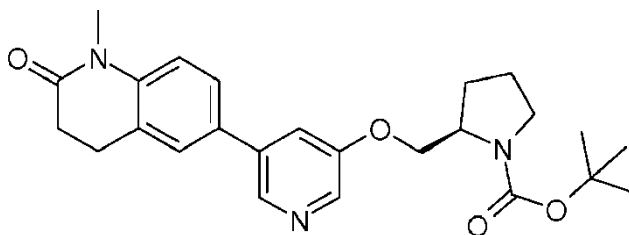
5

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, la reacción de éster *tert*-butílico del ácido (S)-3-[5-(7 - fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 52) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol dio el compuesto del título como un sólido amarillo. EM: 342,1 (M+H⁺).

10

Ejemplo 147**éster *tert*-butílico del ácido (R)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico**

15

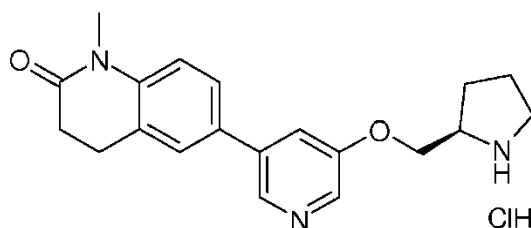


20

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, la reacción de éster *tert*-butílico del ácido (R)-2-((5-bromopiridin-3-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxílico (intermedio A-55) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1) dio el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 438,6 (M+H⁺).

Ejemplo 148

25

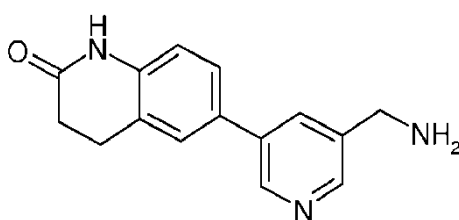
clorhidrato de 1-metil-6-[5-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

30

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, la reacción de éster *tert*-butílico del ácido (R)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 147) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol dio el compuesto del título como un sólido amarillo. EM: 338,2 (M+H⁺).

35

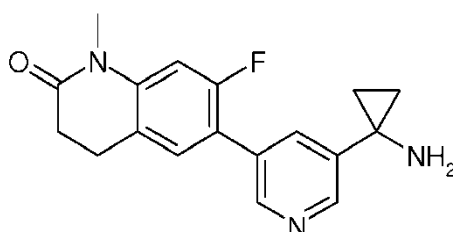
Ejemplo 149**6-(5-aminometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, la reacción de 3-aminometil-5-bromopiridina y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (intermedio A-34) dio el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro. EM: 254,4 (M+H⁺).

Ejemplo 150

6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

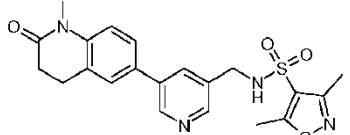
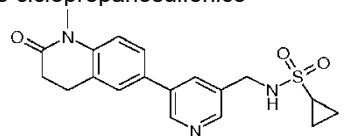
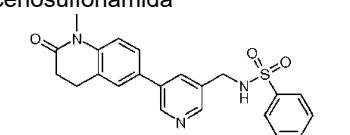
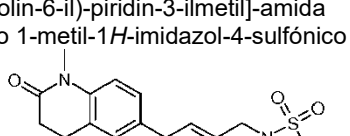
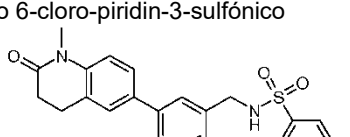
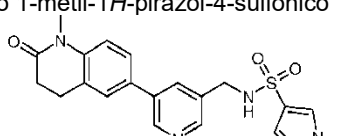
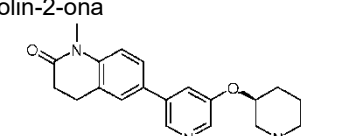


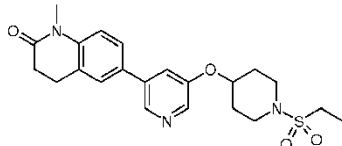
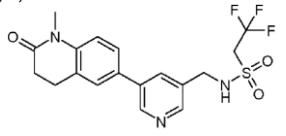
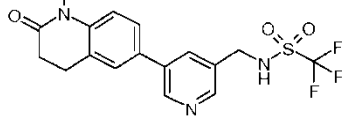
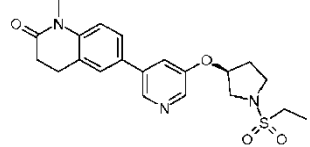
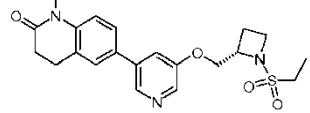
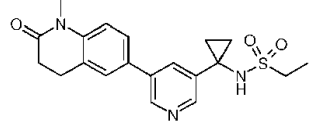
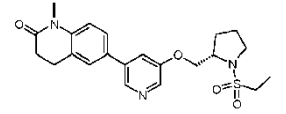
De forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de ejemplo 59, 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de potasio (ejemplo 59 [B]) se ha hecho reaccionar con 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-22) y posteriormente con difenilfosforilacida y trimetilsilanolato de sodio para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro. EM: 312,5 (M+H⁺).

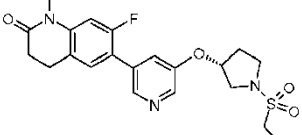
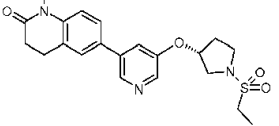
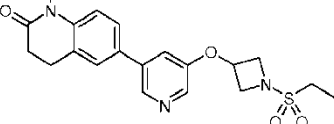
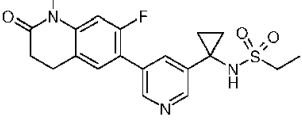
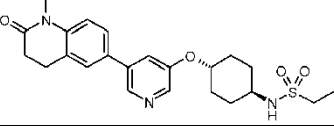
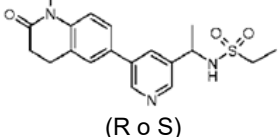
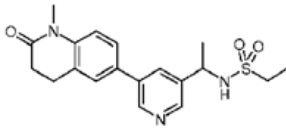
Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 6 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 38, usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 6

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
151	{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-pyridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido etanosulfónico	clorhidrato de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 42) y cloruro de etanosulfonilo	Aceite incoloro	390,1
152	3-cloro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo	Sólido amarillo claro	442,2
153	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metoxi-piridin-3-sulfónico	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y cloruro de 6-metoxi-piridin-3-sulfonilo	Sólido amarillo claro	439,3

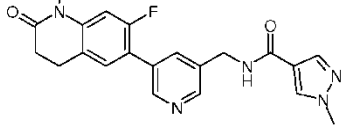
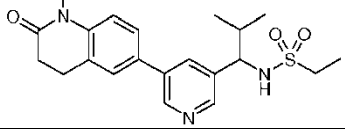
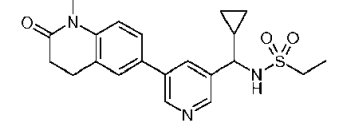
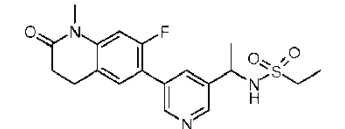
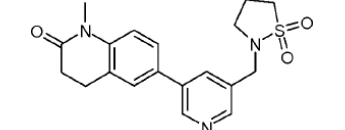
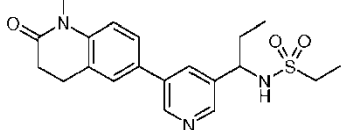
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
154	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico 	del 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo	Sólido amarillo	427,2
155	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida ácido ciclopropanosulfónico 	del 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y cloruro de ciclopropanosulfonilo	Sólido blanquecino	372,2
156	3,4-dicloro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo	Sólido amarillo claro	476,1
157	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida ácido 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico 	del 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y cloruro de 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfonilo	Sólido blanquecino	412,3
158	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida ácido 6-cloro-piridin-3-sulfónico 	del 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y cloruro de 6-cloro-piridin-3-sulfonilo	Sólido amarillo claro	443,2
159	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico 	del 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y cloruro de 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfonilo	Sólido marrón claro	412,2
160	6-[5-((S)-1-etanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	1-metil-6-[5-((S)-piperidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 61) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido incoloro	430,1

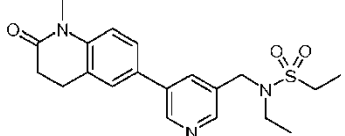
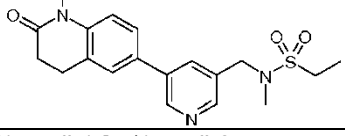
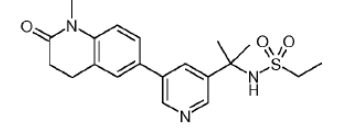
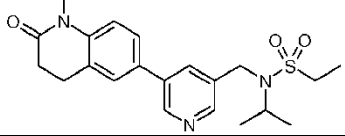
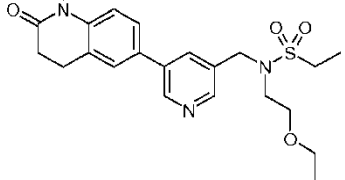
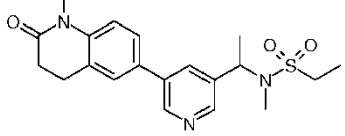
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
161	6-[5-(1-etanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	clorhidrato de 1-metil-6-[5-(piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 62) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	430,1
162	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo	Sólido incoloro	414,1
163	C,C,C-trifluoro- <i>N</i> -[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y cloruro de trifluorometanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	400,0
164	6-[5-((<i>S</i>)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	clorhidrato de 1-metil-6-[5-((<i>S</i>)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 60) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	416,1
165	6-[5-((<i>S</i>)-1-etanosulfonil-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	6-[5-((<i>S</i>)-1-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 63) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido incoloro	416,1
166	{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido etanosulfónico 	6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 59) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido blanquecino	386,3
167	6-[5-((<i>S</i>)-1-etanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	clorhidrato de 1-metil-6-[5-((<i>S</i>)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 66) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	430,5

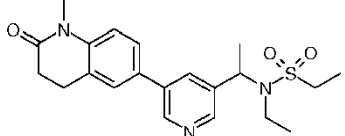
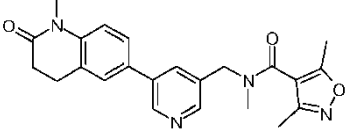
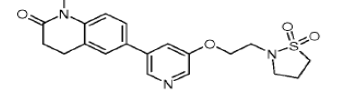
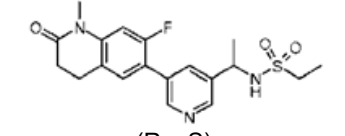
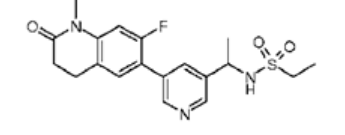
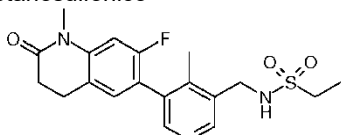
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
168	6-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	clorhidrato de 7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 67) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido blanquecino	434,4
169	6-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	clorhidrato de 1-metil-6-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pyridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 68) y cloruro de etanosulfonilo	Aceite incoloro	416,4
170	6-[5-(1-etanosulfonil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	clorhidrato de 6-[5-(acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 70) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	402,5
171	{1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido etanosulfónico 	6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 150) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo marrón	404,5
172	{{(trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclohexil}-amida del ácido etanosulfónico 	clorhidrato de 6-[5-((trans)-4-amino-ciclohexiloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 71) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo amarillo	444,4
173	{{(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico  (R o S)	clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 65) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	374,1
174	{{(S o R)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico  (S o R)	clorhidrato de 6-[5-((S o R)-1-amino-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 64) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	374,0

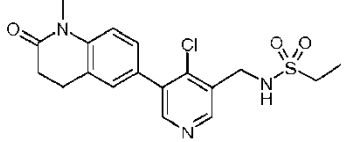
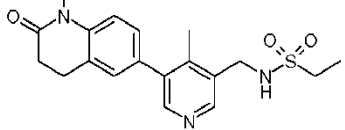
Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 7 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 7

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
175	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico 	(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico (intermedio A-47) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-22)	Sólido incoloro	394,0
176	(rac)-{2-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-propil}-amida del ácido etanosulfónico 	(rac)- <i>N</i> -(1-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropil)etano sulfonamida (intermedio A-40) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido amarillo	402,5
177	(rac)-{ciclopropil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-metil}-amida del ácido etanosulfónico 	(rac)- <i>N</i> -((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida (intermedio A-39) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido amorfo incoloro	400,3
178	(rac)-{1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico 	(rac)- <i>N</i> -(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)etanosulfonamida (intermedio A-37) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-22)	Sólido amorfo incoloro	392,1
179	6-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	1,1-dióxido de 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-isotiazolidina (intermedio A-48) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido incoloro	372,1
180	(rac)-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-propil}-amida del ácido etanosulfónico 	(rac)- <i>N</i> -(1-(5-bromopiridin-3-il)propil)etanosulfonamida (intermedio A-38) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido amorfo amarillo claro	388,0

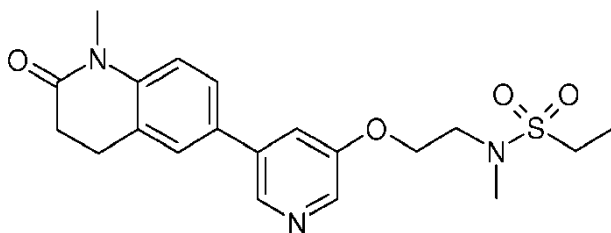
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
181	etil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico 	<i>N</i> -((5-bromopiridin-3-il)metil)- <i>N</i> -etiletanosulfonamida (intermedio A-42) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido amorfo amarillo claro	388,2
182	metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico 	<i>N</i> -((5-bromopiridin-3-il)metil)- <i>N</i> -metiletanosulfonamida (intermedio A-41) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido incoloro	374,1
183	{1-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico 	<i>N</i> -(2-(5-bromopiridin-3-il)propan-2-il)etanosulfonamida (intermedio A-49) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido incoloro	388,0
184	isopropil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico 	<i>N</i> -((5-bromopiridin-3-il)metil)- <i>N</i> -letanosulfonamida (intermedio A-43) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido incoloro	402,2
185	(2-etoxi-etil)-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico 	<i>N</i> -((5-bromopiridin-3-il)metil)- <i>N</i> -2-etoxi-etiletanosulfonamida (intermedio A-44) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido incoloro	432,3
186	(rac)-metil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico 	(rac)- <i>N</i> -(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)- <i>N</i> -metiletanosulfonamida (intermedio A-45) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido amorfo incoloro	388,4

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
187	(rac)-etil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico 	(rac)-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)-N-etiletanosulfonamida (intermedio A-46) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido amorfo incoloro	402,5
188	metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico 	N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-N,3,5-trimetilisoxazol-4-carboxamida (intermedio A-50) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido incoloro	405,5
189	6-[5-[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-etoxi]-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	3-bromo-5-[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-etoxil-piridina (intermedio A-51) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Aceite amarillo claro	402,4
190	{{(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico  (R o S)	(rac)-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)etanosulfonamida (intermedio A-37) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-22) seguido de separación con HPLC en fase quiral.	Sólido amorfo incoloro	392,1
191	{{(S o R)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico  (S o R)	(rac)-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)etanosulfonamida (intermedio A-37) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-22) seguido de separación con HPLC en fase quiral.	Sólido amorfo incoloro	392,1
192	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico 	N-((5-bromo-4-metilpiridin-3-il)metil)etanosulfonamida (intermedio A-52) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-22).	Sólido incoloro	392,5

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
193	[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico 	N-((5-bromo-4-cloropiridin-3-il)metil)etanosulfonamida (intermedio A-53) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido incoloro	394,3
194	[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico 	N-((5-bromo-4-metilpiridin-3-il)metil)etanosulfonamida (intermedio A-52) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1)	Sólido gris	374,4

Ejemplo 195

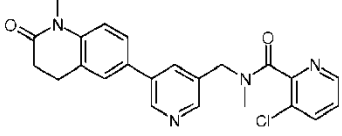
5 metil-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido etanosulfónico

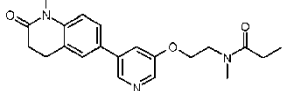
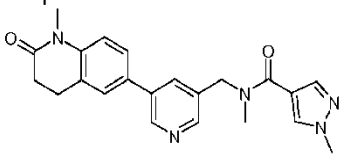
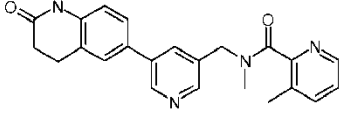
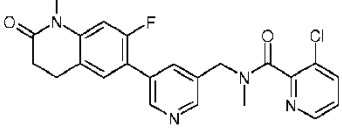
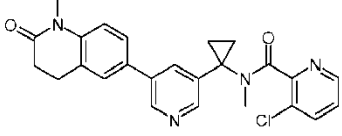
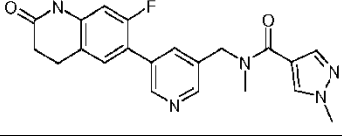


10 A una solución de {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido etanosulfónico (ejemplo 151, 0,06 g, 0,154 mmol) en DMF (1,5 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,008 g, 0,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min. A continuación, se añadió MeI (0,026 g, 0,185 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante otros 30 min. Se desactivó la mezcla con amoníaco ac. (1 ml), se diluyó con salmuera (5 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,050 g, 80 %) como un sólido amorfo amarillo claro. EM: 404,4 (M+H⁺).

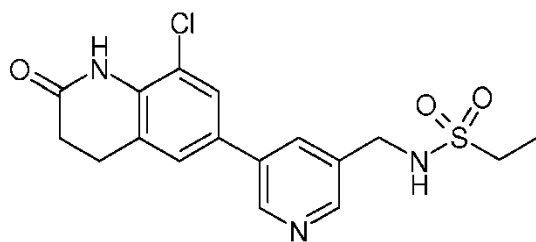
20 Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 8 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 195, usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 8

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
196	metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico 	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 118)	Sólido amorfo incoloro	421,4

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
197	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-propionamida 	<i>N</i> -{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-propionamida (ejemplo 43)	Sólido amorfo incoloro	368,3
198	metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico 	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico (ejemplo 87)	Sólido amorfo incoloro	390,4
199	metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico 	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 115)	Sólido amorfo incoloro	401,5
200	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico 	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 131)	Sólido amorfo blanquecino	439,1
201	metil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico 	{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 137)	Sólido amorfo incoloro	447,4
202	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico 	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico (ejemplo 175)	Sólido marrón claro	408,5

Ejemplo 203**[5-(8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico**



A una solución de [5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico (ejemplo 55, 0,681 g, 0,197 mmol) en DMF (1 ml) calentada hasta 65 °C se le añadió N-cloro-succinimida (0,034 g, 0,256 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX, eluyendo con un gradiente de MeOH-H₂O (TEA al 0,05 %) para dar el compuesto del título (0,025 g, 33 %) como un sólido amorfo incoloro. EM: 380,4 (M+H⁺).

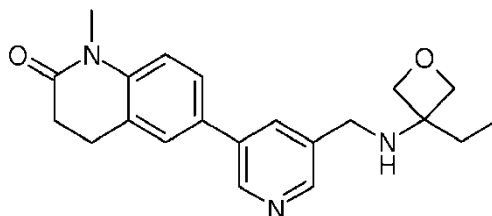
Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 9 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 203, usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 9

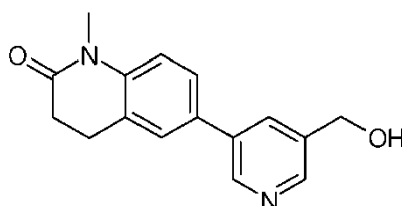
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
204	[5-(8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 140)	Sólido incoloro	427,4
205	[5-(8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico (ejemplo 141)	Sólido incoloro	411,4

Ejemplo 206

6-{5-[(3-etil-oxetan-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

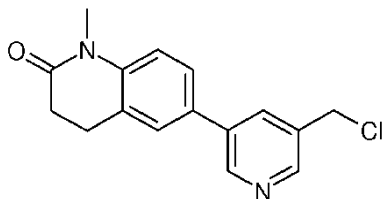


[A] 6-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



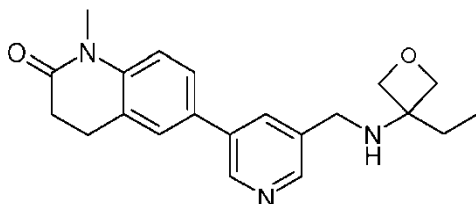
Se cargó un vial de microondas con (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (376 mg, 2,0 mmol), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) (574 mg, 2,0 mmol) y DMF (4 ml). Después de purgar la mezcla de reacción con argón, se añadieron cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (140 mg, 0,2 mmol) y solución de Na₂CO₃ ac. 2 N (2,0 ml, 4 mmol) y se calentó la reacción en el microondas a 120 °C durante 50 min. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavó el filtrado resultante con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (198 mg, 74 %) como un sólido blanco. EM: 269,2 (M+H⁺).

[B] 6-(5-clorometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



A 0 °C, se trató lentamente 6-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (190 mg, 0,7 mmol) en DCM (15 ml) con cloruro de tionilo (0,32 ml, 4,0 mmol). Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se agitara a 2-5 °C durante 2 horas antes de verterse en solución de NaHCO₃ ac. sat. (50 ml). Después de la extracción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (190 mg, 93,5 %) como un aceite amarillo. EM: 287,1 (M+H⁺).

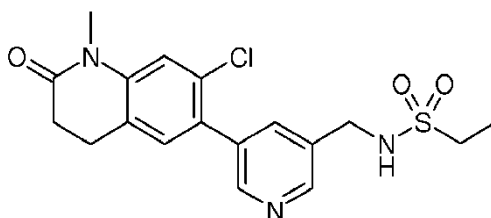
[C] 6-{5-[(3-etil-oxetan-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



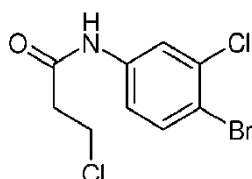
A una solución agitada de 6-(5-clorometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (190 mg, 0,66 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió K₂CO₃ (276 mg, 2,0 mmol) y 3-etil-oxetan-3-ilamina (415 mg, 3,0 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 12 horas adicionales. Después de la extracción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó prep-HPLC para dar el compuesto del título (35 mg, 17,2 %) como un sólido amarillo claro. EM: 352,1 (M+H⁺).

Ejemplo 207

[5-(7-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico

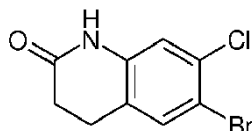


[A] N-(4-bromo-3-cloro-fenil)-3-cloro-propionamida



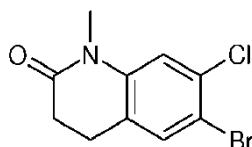
A una solución de 4-bromo-3-cloroanilina (6,0 g, 29,1 mmol) y piridina (3,45 g, 43,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se le añadió cloruro de 3-cloropropionilo (5,53 g, 43,6 mmol) gota a gota a 15 °C. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se lavó la mezcla con agua y a continuación ácido clorhídrico (2 N, acuoso). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, se retiró disolvente a presión reducida. El producto *N*-(4-bromo-3-cloro-fenil)-3-cloro-propionamida (8,20 g, rendimiento: 95 %) se obtuvo como un aceite. EM: 298,0 (M+H)⁺.

[B] 6-bromo-7-cloro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



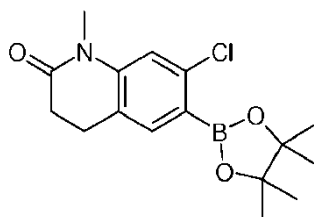
Se cargó un matraz de 50 ml secado a la llama equipado con una barra agitadora magnética con *N*-(4-bromo-3-cloro-fenil)-3-cloro-propionamida (1,0 g, 3,36 mmol) y cloruro de aluminio (0,67 g, 5,04 mmol). En un baño de aceite precalentado, se calentó el matraz a 135~140 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se trató lentamente la mezcla de reacción con agua helada, a continuación se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera en secuencia y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo por recristalización a partir de EtOAc (2 ml) lo que dio el compuesto del título (0,44 g, 50 %) como un sólido. EM: 260,0 (M+H)⁺.

[C] 6-bromo-7-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



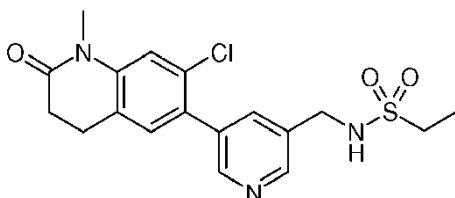
Se añadió *tert*-butóxido de potasio (0,45 g, 4,0 mmol) a una solución de 6-bromo-7-cloro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,52 g, 2,0 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C. A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min y se añadió yoduro de metilo (0,18 g, 1,29 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas antes de que se añadiera agua. Después de la extracción de la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con agua y salmuera en secuencia. A continuación, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se retiró disolvente a presión reducida para dar un producto bruto (0,49 g, 90 %) como un sólido blanco. EM: 274,0 (M+H)⁺.

[D] 7-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



Se calentó una mezcla de 6-bromo-7-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,1 g, 0,36 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (0,13 g, 0,55 mmol), 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferrocenodichloro-paladio (II) (14,7 mg, 0,018 mmol) y acetato de potasio (0,11 g, 1,08 mmol) en dioxano (3 ml) en un microondas a 100 °C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar el compuesto del título (82 mg, 70 %) como un sólido blanco. EM: 322,1 (M+H)⁺.

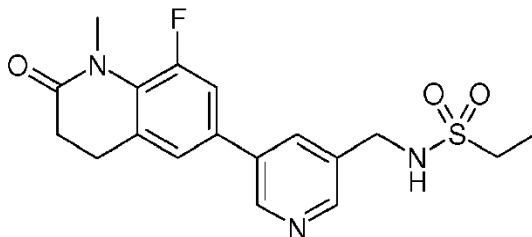
[E] [5-(7-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico



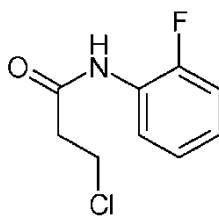
Se calentó una mezcla de 7-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (20 mg, 0,06 mmol), (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11, 26 mg, 0,09 mmol), cloruro de *bis*(trifenilfosfina)-paladio(II) (4,2 mg, 0,006 mmol) y carbonato de sodio (ac. 2 N, 0,06 ml) en DMF (1 ml) en un microondas a 120 °C durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el producto del título (7,1 mg, 30 %) como un sólido blanco. EM, 394,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 208

[5-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico

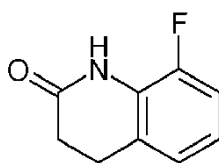


[A] 3-cloro-N-(2-fluoro-fenil)-propionamida



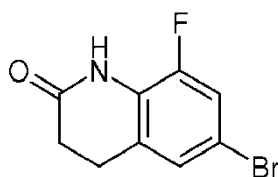
A una solución de 2-fluoroanilina (6,67 g, 60 mmol) y piridina (5,21 g, 66 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se le añadió cloruro de 3-cloropropionilo (8,38 g, 66 mmol) gota a gota a 15 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se lavó la mezcla con agua y a continuación ácido clorhídrico (2 N, acuoso). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (10,9 g, rendimiento: 90 %) como un aceite. EM: 202,1 (M+H)⁺.

[B] 8-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



Se cargó un matraz de 50 ml secado a la llama equipado con una barra agitadora magnética con 3-cloro-N-(2-fluoro-fenil)-propionamida (5,33 g, 26,5 mmol) y cloruro de aluminio (5,30 g, 39,7 mmol). En un baño de aceite precalentado, se calentó el matraz a 160 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se trató lentamente la mezcla con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera en secuencia, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. A continuación, se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar el compuesto del título (3,1 g, 70 %) como un sólido. EM: 166,0 (M+H)⁺.

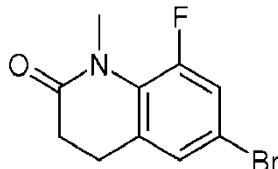
[C] 6-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



A 0 °C, se añadió NBS (0,62 g, 3,5 mmol) gota a gota a una solución de 8-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (0,52 g, 3,2 mmol) en DMF (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 12

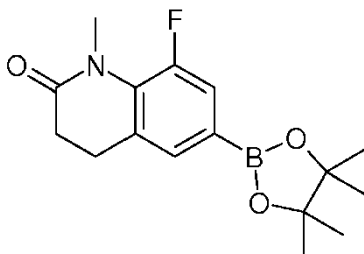
horas antes de que se tratara con agua. Se recogió el sólido precipitado a través de filtración, se lavó con éter, y se secó a vacío para dar el compuesto del título (0,65 g, 85 %) como un sólido blanco. EM: 244,1 (M+H)⁺.

[D] 6-bromo-8-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



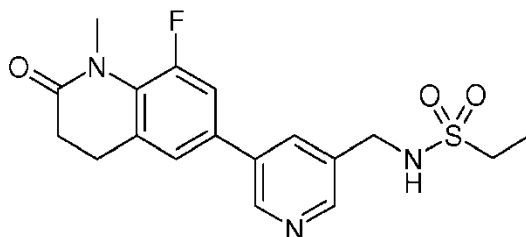
Se trató una solución de 6-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,21 g, 0,86 mmol) en DMF (2 ml) con *tert*-butóxido de potasio (0,19 g, 1,72 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 30 minutos antes de que se añadiera yoduro de metilo (0,18 g, 1,29 mmol). Después de agitar durante 2 horas, se trató la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera en secuencia, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la retirada de disolvente a presión reducida, se obtuvo el producto bruto (0,18 g, 80 %) como un sólido blanco. EM: 258,0 (M+H)⁺.

[E] 8-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



Se calentó una mezcla de 6-bromo-8-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,18 g, 0,36 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (0,25 g, 1,05 mmol), 1,1'-*bis*(difenilfosfina)ferroceno-dicloropaldio (II) (28,6 mg, 0,035 mmol) y acetato de potasio (0,21 g, 2,1 mmol) en dioxano (3 ml) en un microondas a 100 °C durante 3 horas. Después de la dilución con EtOAc, se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. A continuación, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar el compuesto del título (0,15 g, 70 %) como un sólido blanco. EM: 306,2 (M+H)⁺.

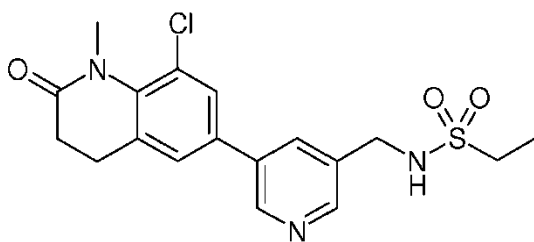
[F] [5-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico



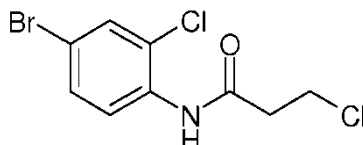
Se calentó una mezcla de 8-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (20 mg, 0,066 mmol), (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11, 27,4 mg, 0,098 mmol), cloruro de *bis*(trifenilfosfina)-paladio(II) (4,6 mg, 0,0066 mmol) y solución de carbonato de sodio ac. (2 N, 0,07 ml) en DMF (1 ml) en un microondas a 120 °C durante 30 min. A continuación, se diluyó la mezcla resultante con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sodio sulfato y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el compuesto del título (12,4 mg, 50 %) como un sólido blanco. EM: 378,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 209

[5-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico



[A] N-(4-bromo-2-cloro-fenil)-3-cloro-propionamida

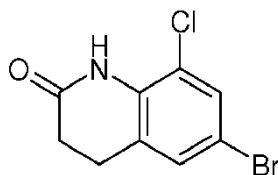


5

A una solución de 4-bromo-2-cloro-fenilamina (32 g, 0,15 mol) y piridina (13,45 g, 0,17 mol) en DCM (200 ml) se le añadió cloruro de 3-cloropropionilo (21,65 g, 0,17 mol) gota a gota a 15 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó la mezcla con agua y a continuación ácido clorhídrico (2 N, acuoso). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (10,9 g, rendimiento: 90 %) como un sólido blanco.

10

[B] 6-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

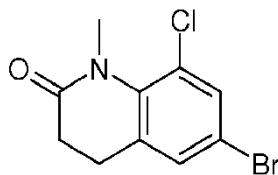


15

Se cargó un matraz de 500 ml secado a la llama equipado con una barra agitadora magnética con *N*-(4-bromo-2-cloro-fenil)-3-cloro-propionamida (29,7 g, 0,1 mol) y cloruro de aluminio (53,3 g, 0,4 mol). En un baño de aceite precalentado, se calentó el matraz a 140 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se trató lentamente la mezcla con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera en secuencia, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. A continuación, se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar el compuesto del título (7,0 g, 27 %) como un sólido blanco.

20

[C] 6-bromo-8-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



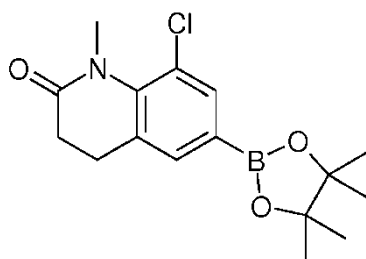
25

Se trató una solución de 6-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (7,0 g, 26,9 mmol) en DMF (100 ml) con *tert*-butóxido de potasio (6,0 g, 53,8 mmol) a 0 °C en porciones. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 30 minutos antes de que se añadiera yoduro de metilo (5,0 g, 35,0 mmol). Después de que se agitara durante 12 horas, se trató la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera en secuencia, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la retirada de disolvente a presión reducida, se obtuvo el producto bruto (3,3 g, 45 %) como un sólido blanco.

30

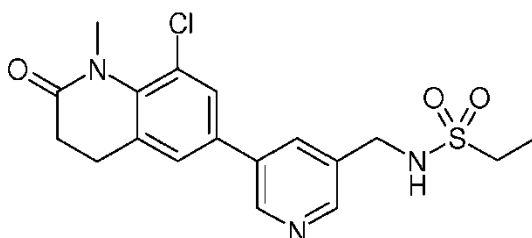
35

[D] 8-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



Se calentó una mezcla de 6-bromo-8-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,23 g, 0,84 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,255 g, 1,01 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno-dicloropaladio (II) (30,7 mg, 0,04 mmol) y acetato de potasio (0,247 g, 2,52 mmol) en dioxano (5 ml) en un microondas a 80 °C durante la noche. Después de la dilución con EtOAc, se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. A continuación, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar el compuesto del título (0,17 g, 63 %) como un sólido blanco.

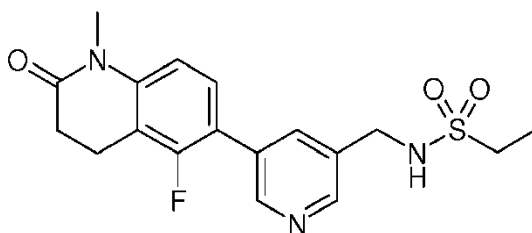
[E] [5-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico



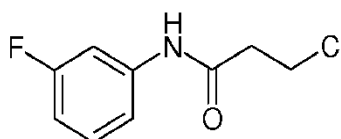
Bajo protección con argón, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (4 mg, 0,05 mmol) seguido de solución de Na₂CO₃ acuosa 1 N (1 ml), a una solución de 8-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (160 mg, 0,5 mmol) y (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11, 158 mg, 0,6 mmol) en DMF (3 ml). A continuación, se calentó la mezcla de reacción resultante en un microondas a 110 °C durante 45 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (5 ml) y se vertió en una solución ac. sat. de NaHCO₃ (10 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 5 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que a continuación se purificó por prep-HPLC para dar el compuesto del título (65 mg, 45 %) como un sólido blanco. EM: 394,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 210

[5-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico



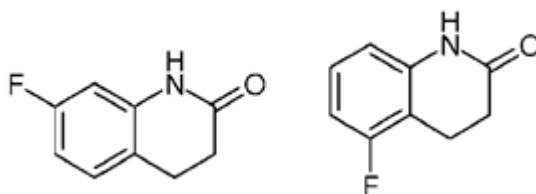
[A] 3-cloro-N-(3-fluoro-fenil)-propionamida



A una solución de 3-fluoroanilina (10 ml, 104,02 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió piridina (21 ml, 260,2 mmol) y cloruro de 3-cloropropionilo (12 ml, 124,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente hasta que todo el material de partida hubo desaparecido como se muestra por análisis CL-EM. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre

Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

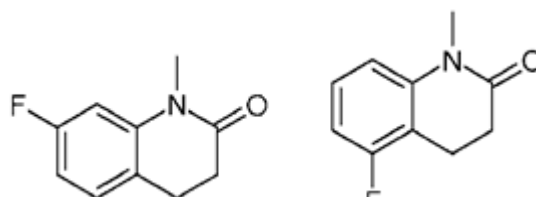
[B] 7-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (compuesto A) y 5-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (compuesto B)



(compuesto A) y (compuesto B)

Se cargó un matraz de 50 ml secado a la llama equipado con una barra agitadora magnética con 3-cloro-*N*-(3-fluoro-fenil)-propionamida (10 g, 49,6 mmol) y AlCl₃ (23,1 g, 173,6 mmol). En un baño de aceite precalentado, se calentó el matraz a 120~125 °C durante 2 horas hasta que CL-EM indicó que se completó la reacción. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se trató lentamente la mezcla con agua helada. Después de la extracción con EtOAc, se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera en secuencia. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un sólido blanco como una mezcla bruta de dos productos regioisómeros (A:B) en una proporción de 5,3:1. (7,63 g, 93,2 %).

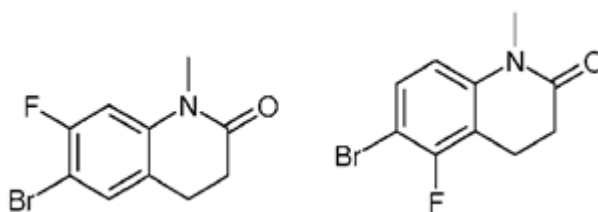
[C] 7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y 5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



(compuesto A) y (compuesto B)

A una solución helada de una mezcla de 7-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y 5-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (16,5 g, 0,1 mol) en DMF (200 ml) se le añadió terc-butóxido de potasio (22,4 g, 0,2 mol) en 2 porciones. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min antes de que se añadiera MeI (25,4 g, 0,18 mol). Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta TA lentamente y se agitó a TA durante la noche. A continuación, se diluyó con EtOAc (500 ml) y se vertió en 200 ml de HCl ac. 1 M. Después de la extracción con EtOAc (200 ml, 3x), se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar los compuestos del título como un aceite (16,0 g, 89 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[D] 6-bromo-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y 6-bromo-5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

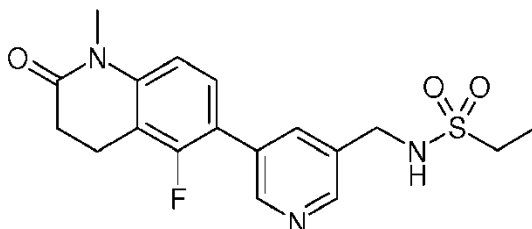


(compuesto A) y (compuesto B)

A una solución helada de la mezcla de 7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y 5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (16,0 g, 89,4 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió NBS (16,0 g, 89,4 mmol). Después de la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta TA y se agitó durante 3 horas. Cuando CL-EM indicó la finalización de la reacción, se diluyó la mezcla con EtOAc (500 ml) y se vertió en 500 ml de agua. A continuación, se extrajo la capa acuosa con EtOAc (200 ml, 3x). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se

secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto como un aceite (18,0 g, 78 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

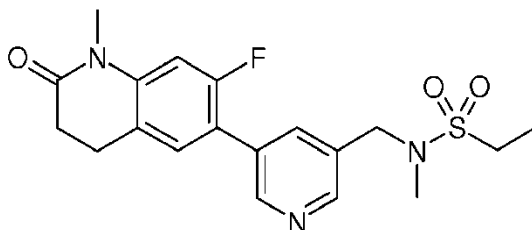
[E] [5-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los intermedios A-1 [B], la mezcla de 6-bromo-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona y 6-bromo-5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona se hizo reaccionar con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-*bi*(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de acetato de potasio y PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂ y el producto de reacción se hizo reaccionar posteriormente con (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11) de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45. El producto de reacción bruto se ha separado por HPLC preparativa para dar [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico (ejemplo 16) así como el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 378,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 211

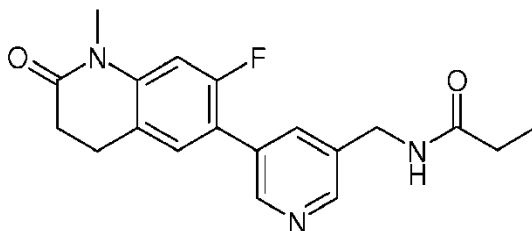
[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido etanosulfónico



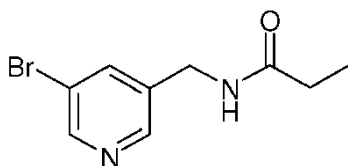
A una solución de [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico (ejemplo 16, 0,15 g, 0,39 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (67,2 mg, 0,60 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos a 0 °C antes de que se añadiera yoduro de metilo (84,6 mg, 0,6 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 2 horas, se trató la mezcla con agua, y se extrajo con EtOAc. A continuación, se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera en secuencia, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. A continuación, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 5 % en diclorometano) para dar el compuesto del título (93 mg, 60 %) como un sólido blanco. EM: 392,1(M+H)⁺.

Ejemplo 212

N-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida

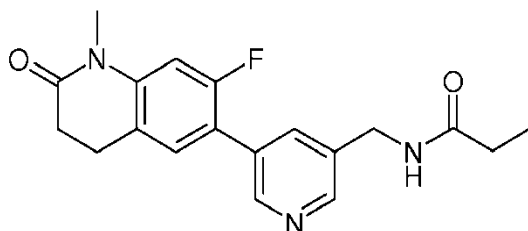


[A] N-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-propionamida



A una solución de propionamida (146 mg, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NaH (61 mg, 2,4 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 10 min antes de la adición de 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio A-12 [A], 412 mg, 2,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que se añadiera agua. A continuación, se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc y se secaron las capas orgánicas combinadas por Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. A continuación, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (400 mg, 82 %) como un sólido.

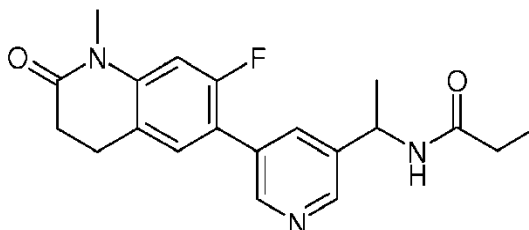
10 **[B] N-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida**



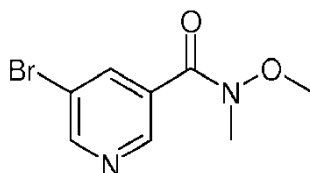
A una mezcla de 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-22, 168 g, 0,55 mmol) y N-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-propionamida (122 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 ml), purgada con argón durante 1 min, se le añadió cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (38 mg, 0,054 mmol) y Na₂CO₃ ac. 1 N (2,5 ml). A continuación, se calentó la mezcla de reacción resultante en un microondas a 110 °C durante 45 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 ml) y se vertió en una solución ac. sat. de NaHCO₃ (10 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 5 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. A continuación, se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el compuesto del título (30 mg, 18 %) como un sólido blanco. EM: 342,1(M+H)⁺.

25 **Ejemplo 213**

(rac)-N-{1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-propionamida

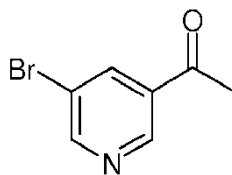


30 **[A] 5-bromo-N-metoxi-N-metil-nicotinamida**



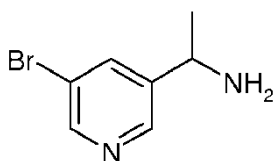
A una solución de ácido 5-bromo-nicotínico (2,02 g, 10 mmol) y *O,N*-dimetilhidroxilamina (670 mg, 11 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió HOBt (400 mg, 0,3 mmol), EDCI (2,09 g, 11 mmol) y Et₃N (1,11 g, 11 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó por Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. A continuación, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (2,08 g, 85 %) como un sólido.

40 **[B] 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanona**



5 A una solución de 5-bromo-N-metoxi-N-metil-nicotinamida (2,08 g, 8,5 mmol) en THF (20 ml) se le añadió MeMgBr (1,52 g, 12,75 mmol) a -78 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que se desactivara con agua. Después de la extracción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. A continuación, se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título (1,5 g, 88 %).

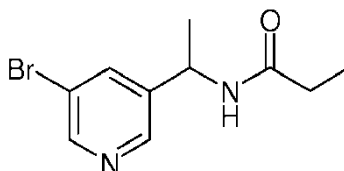
10 **[C] (rac)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-etilamina**



15 A una solución de 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanonas (400 mg, 2 mmol) en amoníaco metanólico (10 ml) se le añadió Ti(O-*i*Pr)₄ (1,14 g, 4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción resultante a reflujo y se agitó durante la noche. Después de enfriar a 0 °C, se añadió NaBH₄ a la mezcla y se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

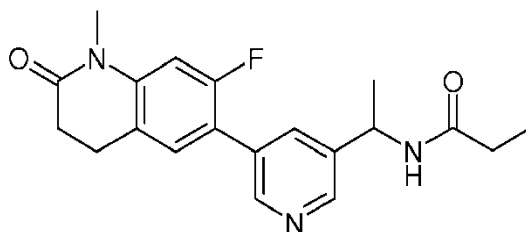
[D] (rac)-N-[1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-propionamida



25 A 0 °C, se añadió cloruro de propionilo (138 mg, 1,5 mmol) gota a gota a una solución de (rac)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-etilamina (201 mg, 1 mmol) y Et₃N (153 mg, 1,5 mmol) en DCM (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que se concentrara hasta sequedad. Se redisolvió el residuo en EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título (200 mg, 78 %).

30

[E] (rac)-N-[1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil]-propionamida



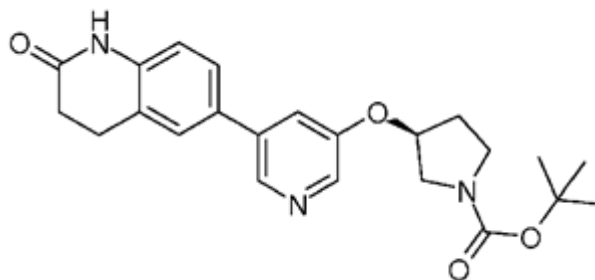
35 A una mezcla de 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-22, 168 g, 0,55 mmol) y (rac)-N-[1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-propionamida (125 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 ml), purgada con argón durante 1 min, se le añadió cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (38 mg, 0,054 mmol) y Na₂CO₃ ac. 1 N (2,5 ml). A continuación, se calentó la mezcla de reacción resultante en un microondas a 100 °C durante 45 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 ml), y se vertió en solución ac. sat. de NaHCO₃ (10 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 5 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. A continuación, se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el compuesto del título (35 mg, 20 %) como un sólido blanco. EM: 356,3 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 214

éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

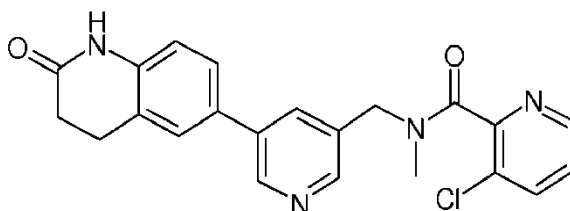
Quiral



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (intermedio A-34) se ha acoplado a éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (intermedio A-29) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo gris oscuro. EM: 410,6 (M+H⁺).

Ejemplo 215

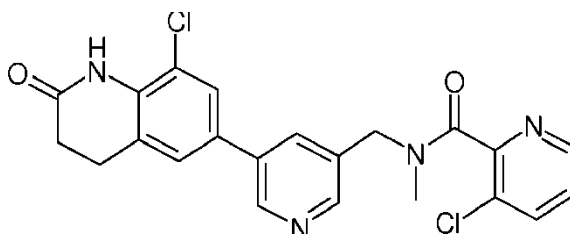
metil-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (intermedio A-34) se ha acoplado a *N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)-3-cloro-*N*-metilpicolinamida (intermedio A-57) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo marrón claro. EM: 407,5 (M+H⁺).

Ejemplo 216

[5-(8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico

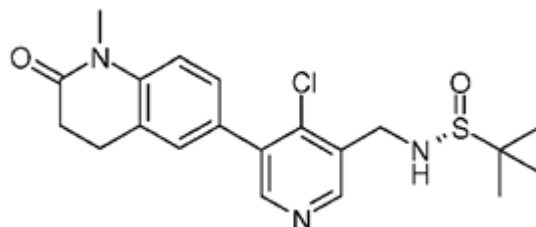


De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 203, metil-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico (ejemplo 215) se hizo reaccionar con *N*-cloro-succinimida para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro. EM: 441,5 (M+H⁺).

Ejemplo 217

[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico

Quiral



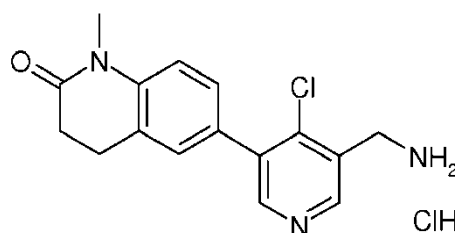
5

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) se ha acoplado a (R)-*N*-((5-bromo-4-cloropiridin-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfínico (intermedio A-58) para dar el compuesto del título como un sólido naranja. EM: 406,4 (M+H⁺).

10

Ejemplo 218**clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-cloro-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona**

15

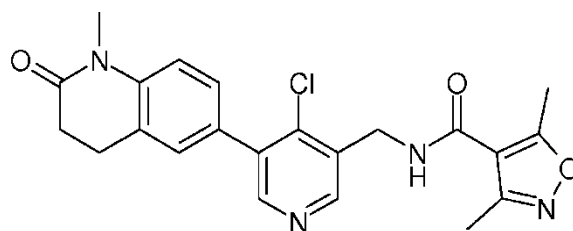


De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, la reacción de [4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico (ejemplo 217) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol dio el compuesto del título como un sólido amarillo. EM: 302,4 (M+H⁺).

20

Ejemplo 219**[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico**

25

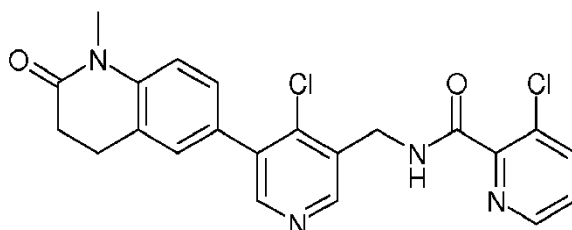


A una solución de clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-cloro-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 218, 0,05 g, 0,148 mmol) en DMF seco (1 ml) se le añadieron EDCI (0,034 g, 0,077 mmol), hidroxibenzotriazol (0,017 g, 0,077 mmol), base de Hünig (0,057 g, 0,443 mmol) y ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico (0,021 g, 0,148 mmol) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se vertió en solución de NaHCO₃ sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,03 g, 48 %) como un sólido incoloro. EM: 425,4 (M+H⁺).

35

Ejemplo 220**[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico**

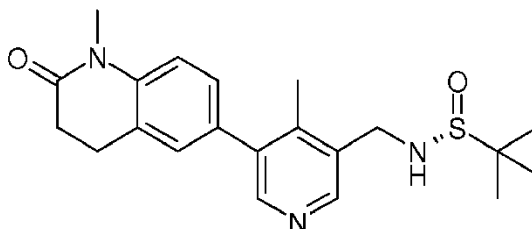
40



5 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-cloro-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 218) se ha acoplado con ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM: 441,3 (M+H⁺).

Ejemplo 221

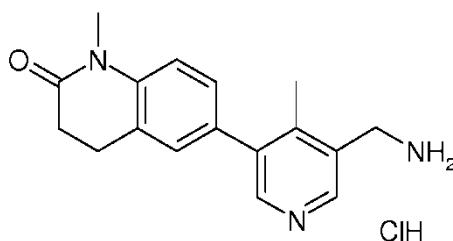
10 **[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico**



15 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) se ha acoplado a (5-bromo-4-metil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermedio A-59) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 386,5 (M+H⁺).

Ejemplo 222

20 **clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona**

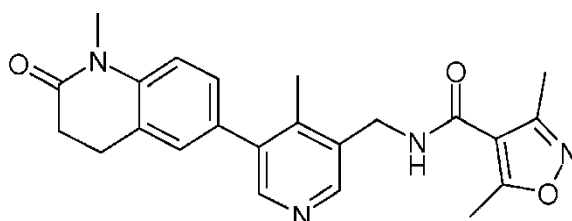


25 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, la reacción de [4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (ejemplo 221) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol dio el compuesto del título como un sólido amarillo. EM: 282,5 (M+H⁺).

30

Ejemplo 223

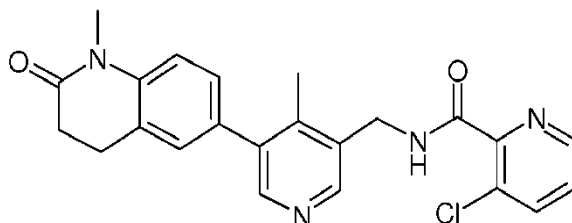
35 **[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 219, clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 222) se ha acoplado con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM: 405,5 (M+H⁺).

5 **Ejemplo 224**

[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



10

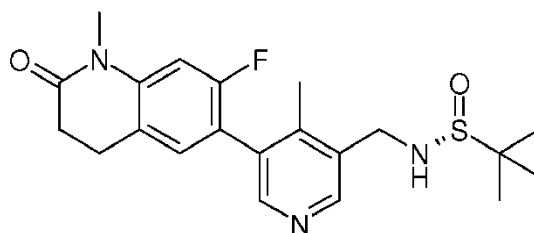
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 222) se ha acoplado con ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 421,5 (M+H⁺).

15

Ejemplo 225

[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

20

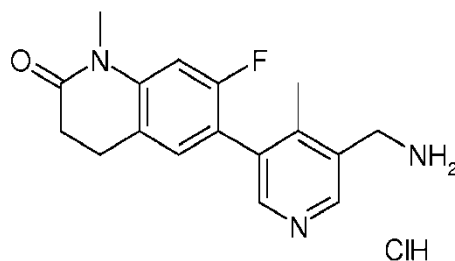


25

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-22) se ha acoplado a (5-bromo-4-metil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermedio A-59) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo marrón. EM: 404,5 (M+H⁺).

Ejemplo 226

30 **clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona**



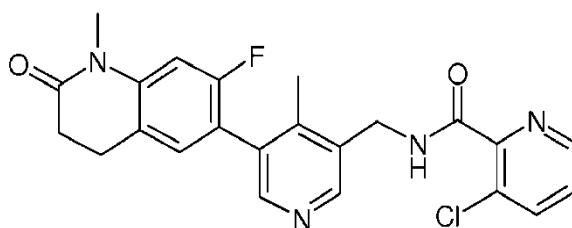
35

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, la reacción de [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (ejemplo 225) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol dio el compuesto del título como un sólido marrón claro. EM: 300,5 (M+H⁺).

Ejemplo 227

40

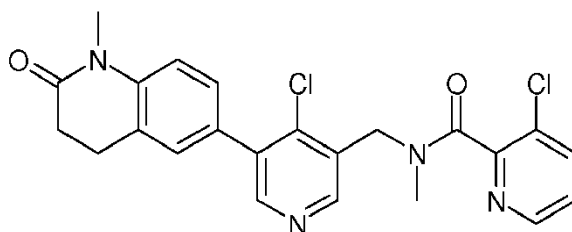
[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 226) se ha acoplado con ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 439,4 (M+H⁺).

Ejemplo 228

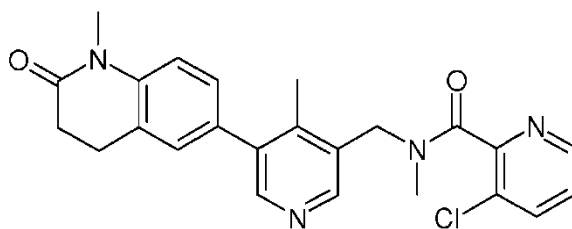
[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 195, [4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico (ejemplo 220) se ha hecho reaccionar con hidruro de sodio y yoduro de metilo para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM: 455,1 (M+H⁺).

Ejemplo 229

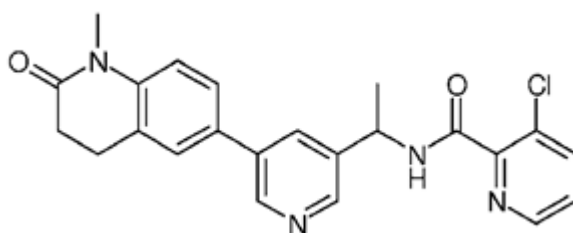
metil-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 195, [4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico (ejemplo 224) se ha hecho reaccionar con hidruro de sodio y yoduro de metilo para dar el compuesto del título como un sólido amorfo marrón claro. EM: 435,5 (M+H⁺).

Ejemplo 230

{(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico

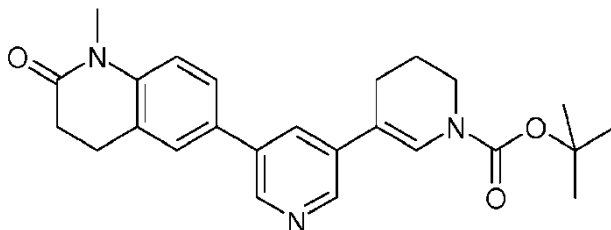


(R o S)

De forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de ejemplo 74, clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 65) se ha acoplado con ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 421,4 (M+H⁺).

Ejemplo 231

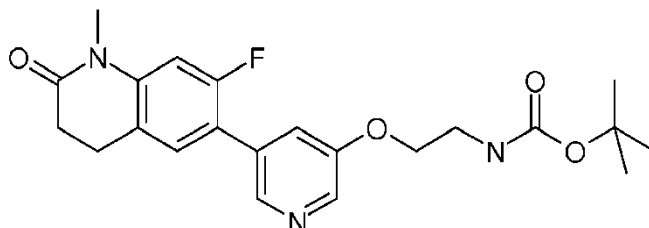
éster *terc*-butílico del ácido 5'-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6-dihidro-4*H*-[3,3']bipiridinil-1-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, 6-(5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (preparada a partir de 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) y 3,5-dibromopiridina también con un procedimiento como se usa para la preparación del ejemplo 45) se ha acoplado a éster *terc*-butílico del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido incoloro amorfo. EM: 420,5 (M+H⁺).

Ejemplo 232

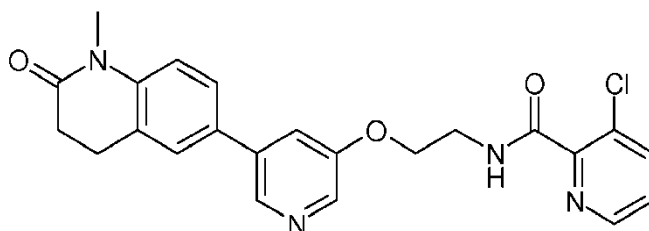
éster *terc*-butílico del ácido {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-carbámico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-22) se ha acoplado a éster *terc*-butílico del ácido [2-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-etil]-carbámico (intermedio A-7) para dar el compuesto del título como un sólido ceroso amarillo. EM: 416,4 (M+H⁺).

Ejemplo 233

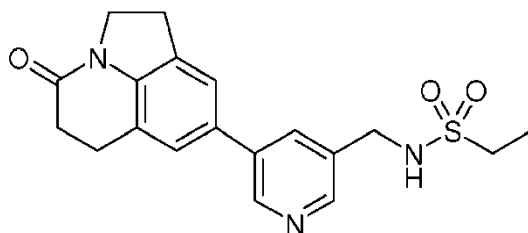
{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, clorhidrato de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 42) se ha acoplado con ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico para dar el compuesto del título como un aceite viscoso amarillo claro. EM: 437,4 (M+H⁺).

Ejemplo 234

[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pirroló[3,2,1-ij]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico



5

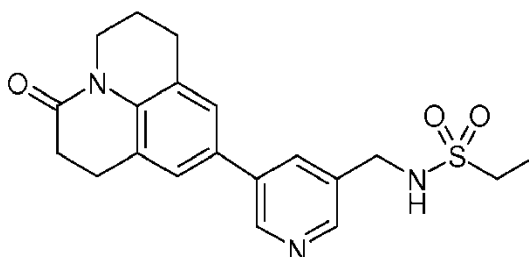
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-1H-pirroló[3,2,1-ij]quinolin-4(2H)-ona se ha acoplado a (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 372,2 (M+H⁺).

10

Ejemplo 235

[5-(3-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico

15



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, 9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,6,7-tetrahidropirido[3,2,1-ij]quinolin-3(5H)-ona (preparada a partir de 9-bromo-1,2,6,7-tetrahidropirido[3,2,1-ij]quinolin-3(5H)-ona y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-1 [B]) se ha acoplado a (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino. EM: 386,2 (M+H⁺).

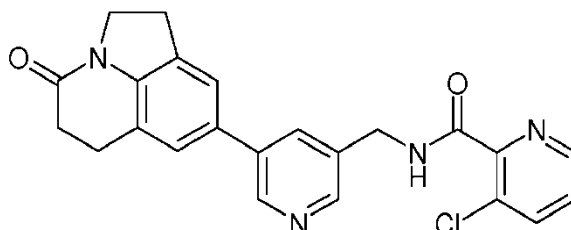
20

25

Ejemplo 236

[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pirroló[3,2,1-ij]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico

30



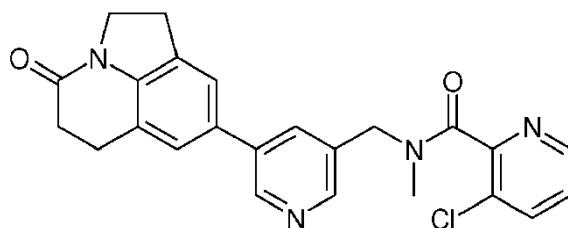
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-1H-pirroló[3,2,1-ij]quinolin-4(2H)-ona se ha acoplado a N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-3-cloropicolinamida (intermedio A-56) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM: 419,3 (M+H⁺).

35

Ejemplo 237

metil-[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pirroló[3,2,1-ij]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico

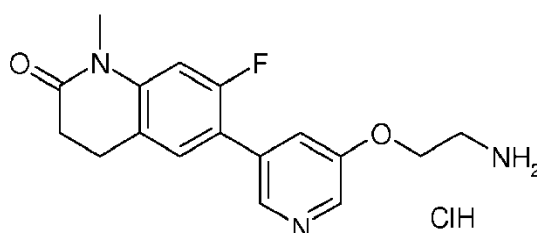
40



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 195, la N-metilación de [5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirroló[3,2,1-ij]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 236) dio el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM: 433,4 (M+H⁺).

Ejemplo 238

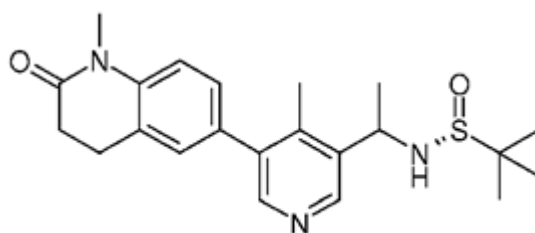
clorhidrato de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, la reacción de éster *tert*-butilico del ácido {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-carbámico (ejemplo 232) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol dio el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM: 316,5 (M+H⁺).

Ejemplo 239

{(R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

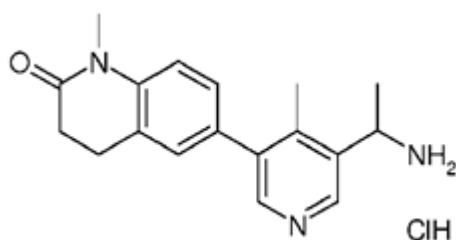


(R o S)

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, la reacción de 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-1) con [(R o S)-1-(5-bromo-4-metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermedio A-60) dio el compuesto del título como un sólido amorfo marrón oscuro. EM: 400,5 (M+H⁺).

Ejemplo 240

clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



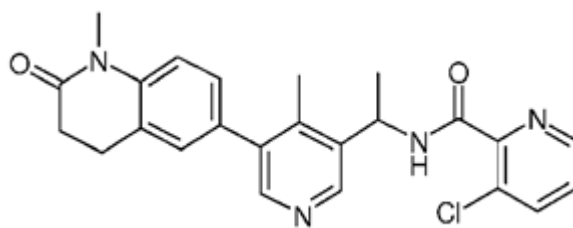
(R o S)

5 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, la reacción de {(R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (ejemplo 239) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol dio el compuesto del título como un sólido marrón claro. EM: 296,5 (M+H⁺).

Ejemplo 241

10

{(R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



(R o S)

15

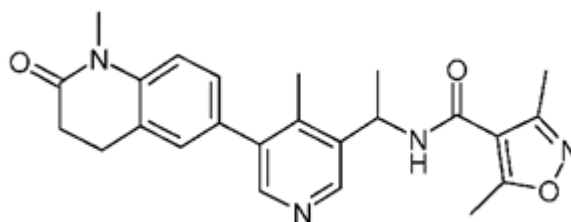
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 240) se ha acoplado con ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 435,6 (M+H⁺).

20

Ejemplo 242

{(R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico

25



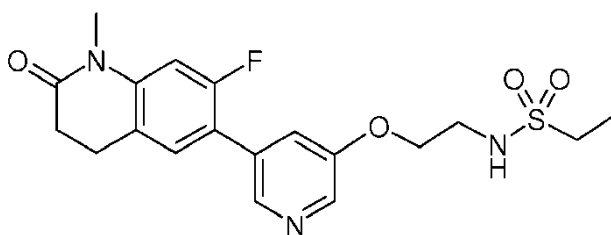
(R o S)

30 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 219, clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 240) se ha acoplado con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 419,6 (M+H⁺).

Ejemplo 243

35

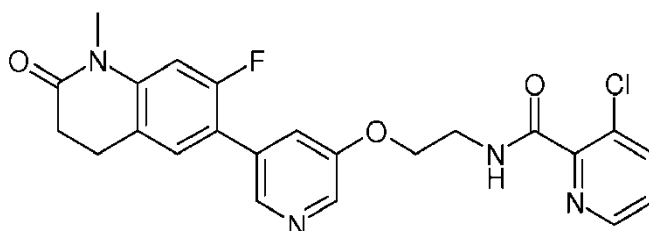
{2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido etanosulfónico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 38, clorhidrato de 6-[5-(2-amino-
5 etoxi)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 238) y cloruro de etanosulfonilo dio el
compuesto del título como un sólido amorfo naranja. EM: 408,4 (M+H⁺).

Ejemplo 244

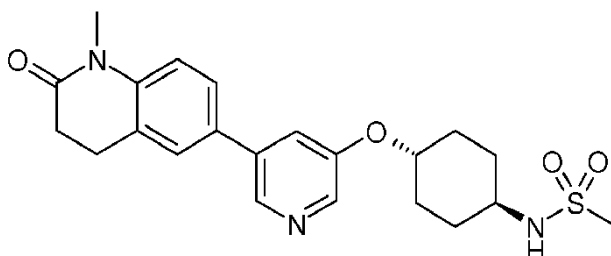
10 **{2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 3-cloro-
piridin-2-carboxílico**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, clorhidrato de 6-[5-(2-amino-
15 etoxi)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 238) se ha acoplado con ácido 3-cloro-
piridin-2-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM: 455,3 (M+H⁺).

Ejemplo 245

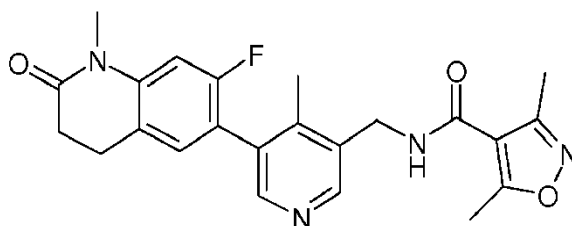
20 ***N*-{((*trans*)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil)-metanosulfonamida**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 38, clorhidrato de 6-[5-((*trans*)-4-
25 amino-ciclohexiloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 71) y cloruro de metanosulfonilo
dio el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro. EM: 430,4 (M+H⁺).

Ejemplo 246

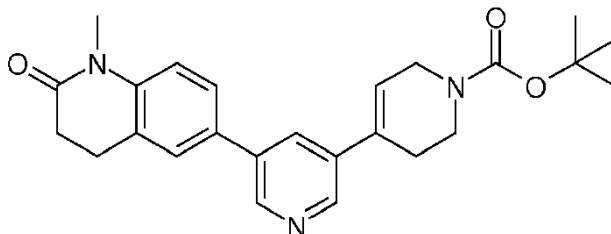
30 **[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-
dimetil-isoxazol-4-carboxílico**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 219, clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 226) se ha acoplado con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 423,6 (M+H⁺).

5 **Ejemplo 247**

éster *terc*-butílico del ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3',6'-dihidro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico



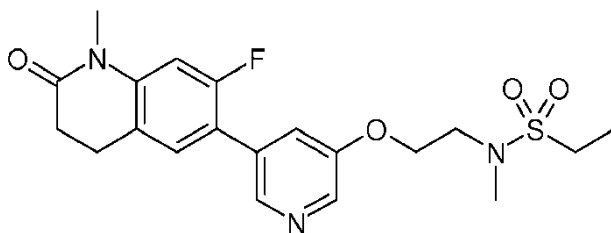
10

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, 6-(5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (preparada a partir de 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) y 3,5-dibromopiridina también con un procedimiento como se usa para la preparación del ejemplo 45) se ha acoplado a éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro. EM: 420,5 (M+H⁺).

15

20 **Ejemplo 248**

{2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-metil-amida del ácido etanosulfónico



25

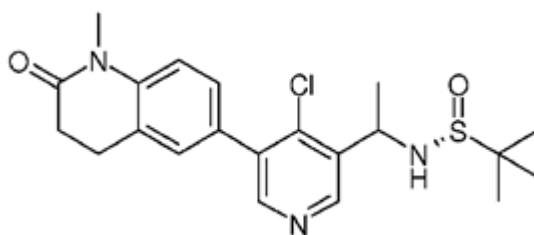
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 195, {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido etanosulfónico (ejemplo 243) se ha hecho reaccionar con hidruro de sodio y yoduro de metilo para dar el compuesto del título como un sólido amorfo naranja. EM: 422,4 (M+H⁺).

30

35 **Ejemplo 249**

{(R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

40



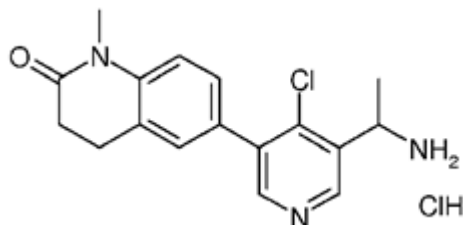
(R o S)

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, la reacción de 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) con [(R o S)-1-(5-bromo-4-cloropiridin-3-il)-etil]-amida ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermedio A-61) dio el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 420,4 (M+H⁺).

40

Ejemplo 250

5 clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-cloro-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

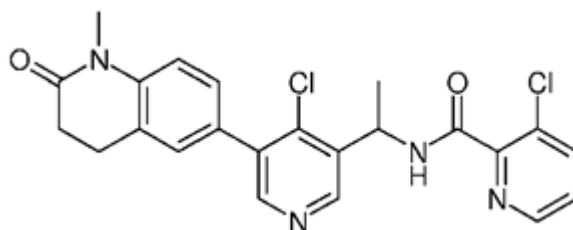


(R o S)

10 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, la reacción de {(R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (ejemplo 249) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol dio el compuesto del título como un sólido amarillo. EM: 316,4 (M+H⁺).

Ejemplo 251

15 {(R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico

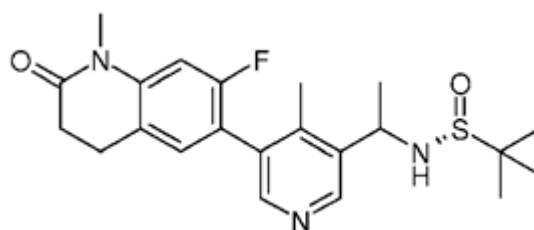


(R o S)

20 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-cloro-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 250) se ha acoplado con ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 455,5 (M+H⁺).

Ejemplo 252

30 {(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

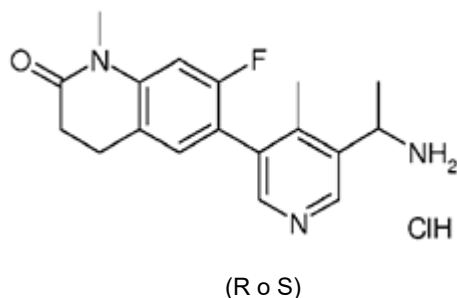


(R o S)

35 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, la reacción de 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (intermedio A-22) con [(R o S)-1-(5-bromo-4-metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermedio A-60) dio el compuesto del título as un sólido amorfo amarillo. EM: 418,5 (M+H⁺).

Ejemplo 253

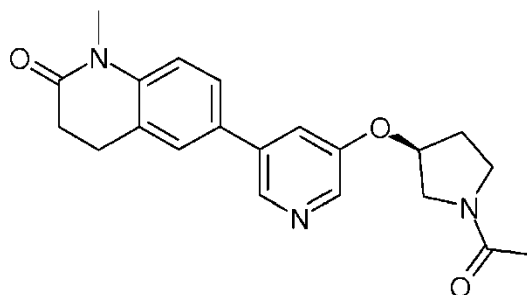
40 clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



5 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, la reacción de {(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (ejemplo 252) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol dio el compuesto del título como un sólido marrón claro. EM: 314,5 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 254**

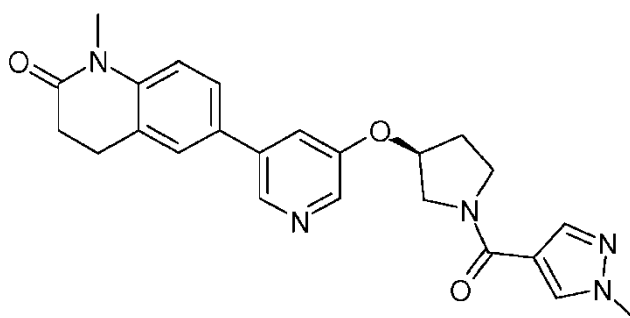
6-[5-((S)-1-Acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 76, clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 60) se ha hecho reaccionar con cloruro de acetilo para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 366,4 (M+H⁺).

20 **Ejemplo 255**

1-metil-6-[5-[(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



25 A una solución de clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,04 g, 0,111 mmol, ejemplo 60), ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,021 g, 0,167 mmol) y base de Hünig (0,036 g, 0,278 mmol) en EtOAc (2 ml) se le añadió solución de anhídrido de ácido propilfosfónico (trímero cíclico) (50 % en EtOAc, 0,177 ml, 0,25 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se vertió en una solución de NaHCO₃ sat. (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10 % de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (0,036 g, 75,1 %) como un sólido amorfo incoloro. EM: 432,4 (M+H⁺).

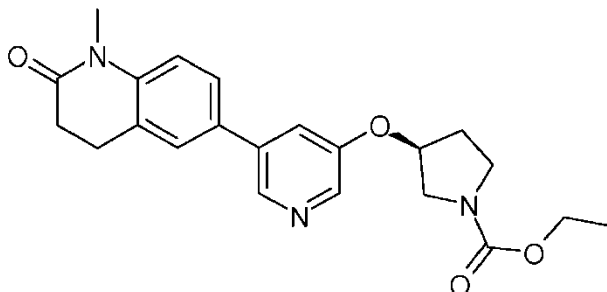
30

35

Ejemplo 256

éster etílico del ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

5



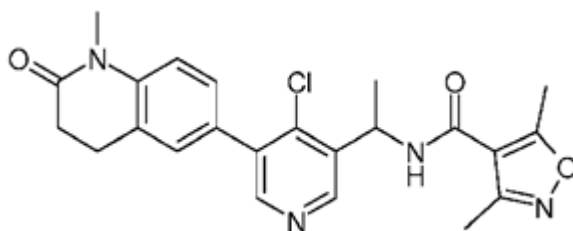
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 76, clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 60) se ha hecho reaccionar con éster etílico del ácido clorofórmico para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro. EM: 396,5 (M+H⁺).

10

Ejemplo 257

{(R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico

15



(R o S)

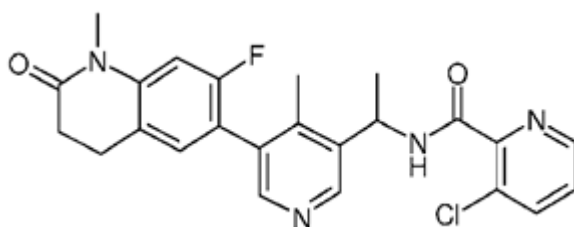
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 219, clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-cloro-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 250) se ha acoplado con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino. EM: 439,4 (M+H⁺).

20

Ejemplo 258

{(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico

25



(R o S)

30

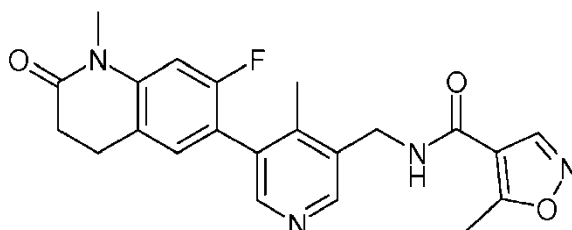
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 253) se ha acoplado con ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM: 453,4 (M+H⁺).

35

Ejemplo 259

[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico

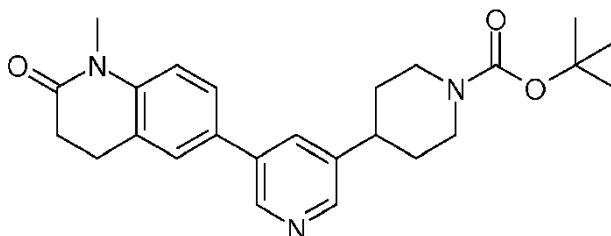
40



5 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 219, clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 226) se ha acoplado con ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM: 409,6 (M+H⁺).

Ejemplo 260

10 **éster *terc*-butílico del ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico**

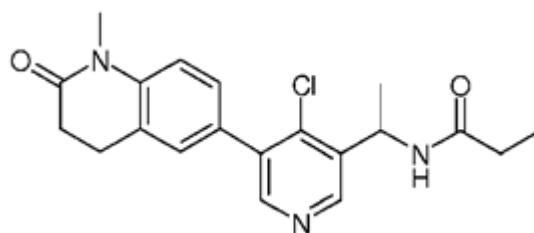


15 Se pasó éster *terc*-butílico del ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-3',6'-dihidro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (ejemplo 247, 0,128 g, 0,305 mmol) en MeOH (50 ml) a través de H-cube durante 2 h (caudal: 0,5 ml/min; temperatura: 60 °C; catalizador: Pd al 10 %/C (THS 01111); modo hidrógeno completo). Se evaporó la solución resultante hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,106 g, 74 %) como un sólido amorfo amarillo. EM: 422,5 (M+H⁺).

20

Ejemplo 261

N-((R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil)-propionamida



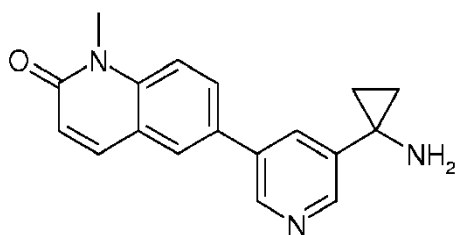
25

(R o S)

30 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 76, clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-cloro-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 250) se ha hecho reaccionar con cloruro de propionilo para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 372,5 (M+H⁺).

Ejemplo 262

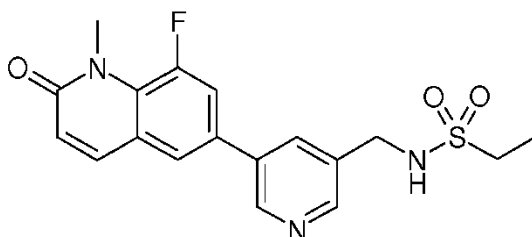
35 **6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-1*H*-quinolin-2-ona**



5 A una solución de ácido 1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (ejemplo 59 [C], 0,3 g, 0,931 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadieron TEA (0,141 g, 1,4 mmol) y difenilfosforilacida (0,384 g, 1,4 mmol) y a continuación se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 4 h. Se concentró la mezcla a vacío, se disolvió el residuo en THF (30 ml) y se enfrió la solución hasta 0 °C. A continuación, se añadió una solución de KOtBu (0,627 g, 5,58 mmol) en THF (13 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a 0 °C y a continuación durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a vacío, se preadsorbió el residuo en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10 % de MeOH-DCM para dar un sólido amorfo amarillo (0,104 g). A continuación, se purificó este material por HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX, eluyendo con un gradiente de MeOH-H₂O (TEA al 0,05 %) para dar el compuesto del título (0,02 g, 7 %) como un sólido amorfo incoloro. EM: 292,3 (M+H⁺).

15 Ejemplo 263

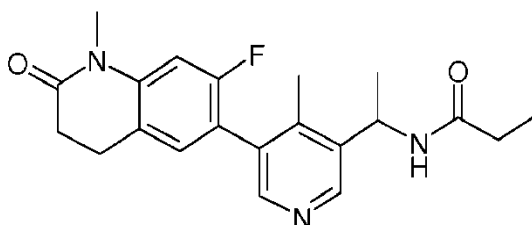
[5-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico



20 Se calentó una mezcla de 8-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 208 [E], 20 mg, 0,066 mmol), (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio A-11, 27,4 mg, 0,098 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (4,6 mg, 0,0066 mmol), y solución de carbonato de sodio ac. (2 N, 0,07 ml) en DMF (1 ml) en un microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de la dilución de la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. A continuación, se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el compuesto del título (2,5 mg, 10 %) como un sólido blanco. EM: 376,3 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 264

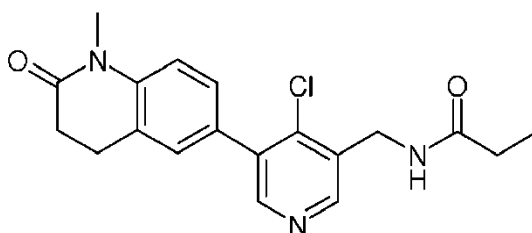
N-((R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-il]-etil)-propionamida



35 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 76, clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 253) se ha hecho reaccionar con cloruro de propionilo para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 370,6 (M+H⁺).

40 Ejemplo 265

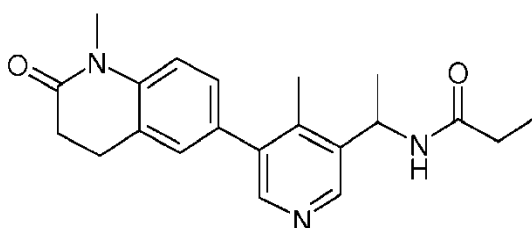
N-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 76, clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-cloro-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 218) se ha hecho reaccionar con cloruro de propionilo para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM: 358,4 (M+H⁺).

Ejemplo 266

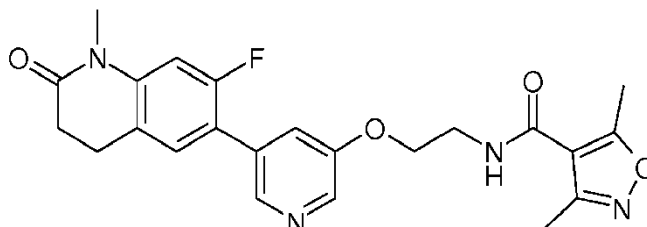
N-((R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil)-propionamida



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 76, clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 240) se ha hecho reaccionar con cloruro de propionilo para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 352,5 (M+H⁺).

Ejemplo 267

{2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 219, clorhidrato de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 238) se ha acoplado con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 439,4 (M+H⁺).

Ejemplo A

Un compuesto de fórmula (I) se puede usar de manera conocida *per se* como ingrediente activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

	Por comprimido
Ingrediente activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
	425 mg

Ejemplo B

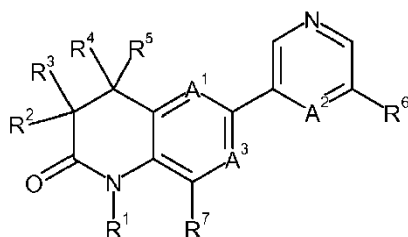
Un compuesto de fórmula (I) se puede usar de manera conocida *per se* como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

ES 2 763 332 T3

	Por cápsula
Ingrediente activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95,0 mg
Talco	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



(I)

5

en la que

R¹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

10

R² es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;R³ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

15

R⁴ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;o R³ y R⁴ conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un doble enlace;R⁵ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

20

R⁶ es R⁸;R⁷ es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

25

o R¹ y R⁷ conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

30

R⁸ es $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$, $-NmR^{17}-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ o $-S_m(O)_r-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$;R⁹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;R¹⁰ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

35

R¹¹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;o R¹⁰ y R¹¹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un doble enlace;

40

R¹² es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;o R¹¹ y R¹² conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o un heterocicloalquilo;

45

R¹³ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;R¹⁴ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;o R¹⁰ y R¹⁴ conjuntamente forman $-(CH_2)_t-$;

50

R¹⁵ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcohalquilo, haloalcohalquilo o hidrohalquilo;R¹⁶ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidrohalquilo, alcohalquilo, haloalcohalquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$ o $-C(O)NR^{18}R^{19}$, en el que fenilalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidrohalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo,

55

- 5 cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, en la que en caso de que R^{15} sea H o alquilo y R^{16} sea H o alquilo, entonces la suma de n, p y q es al menos de 1;
- 10 o R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;
- 15 o R^{13} y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;
- o R^{11} y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;
- 20 o R^9 y R^{15} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;
- R^{17} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 25 R^{18} es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
- 30 cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
- 35 R^{19} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 40 A^1 es CR^{20} ;
- A^2 es CR^{21} ;
- A^3 es CR^{22}
- 45 R^{20} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^{21} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 50 R^{22} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R^{23} , R^{24} y R^{25} están cada uno independientemente seleccionados de H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilo, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$, halógeno, hidroxí, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en el que amino sustituido, aminoalquilo sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
- 60 en la que en caso de que m sea cero y R^9 y R^{15} , o R^{11} y R^{15} o R^{13} y R^{15} o R^{15} y R^{16} conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos formen un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, entonces al menos uno de R^{23} , R^{24} , R^{25} y R^{16} es diferente de H, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, hidroxí, ciano, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, en el que amino
- 65

sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos alquilo, y $-C(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, en el que R^{18} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

5 m es cero o 1, en el que en caso de que m sea 1, entonces la suma de n y p es 2, 3 o 4;

n es cero, 1 o 2;

p es cero, 1 o 2;

10 q es cero, 1 o 2;

r es cero, 1 o 2, en el que en caso de que m sea cero entonces r es cero;

15 t es cero, 1 o 2;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

20 **2.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es alquilo.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R^8 es $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$.

25 **4.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^{16} es $-C(O)R^{18}$,

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^{15} es alquilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^{18} es heteroarilo sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y halógeno.

30 **7.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado de

[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico;

35 éster [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilcarbamoil]-metílico del ácido acético;

2-hidroxi-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-acetamida;

40 6-[5-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-[5-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

45 6-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

50 6-[5-((S)-2-etilaminometil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-metil-6-[5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

55 6-(5-bencilamino-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

60 1-metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;

[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;

65 [5-(1,4,4-trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;

- 1-metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-metil-6-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 5 6-[5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 10 éster metílico del ácido (S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- 1-metil-6-[5-((S)-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piracin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 15 6-(6-bencilamino-piracin-2-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 7-fluoro-6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piracin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 20 6-(6-bencilamino-piracin-2-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- éster *terc*-butílico del ácido 6-[6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piracin-2-il]-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
- 25 éster *terc*-butílico del ácido 6-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
- 6-[5-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 30 6-[6-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-piracin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 35 N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-2-sulfónico;
- éster *terc*-butílico del ácido {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-carbámico;
- 40 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- 45 clorhidrato de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- N-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-propionamida;
- 6-[5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2]tiacinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 50 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 8.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado de
- 55 éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-acetidin-1-carboxílico;
- éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- 60 éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-acetidin-1-carboxílico;
- éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- 65 éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

- éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;
- 5 éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico;
- éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- 10 éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- 15 {3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-oxetan-3-il}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- [5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 20 {(S o R)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- {(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- 25 éster *terc*-butílico del ácido {(trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-carbámico;
- 6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 30 clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 1-metil-6-[5-((S)-piperidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 35 clorhidrato de 1-metil-6-[5-(piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-((S)-1-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- clorhidrato de 6-[5-((S o R)-1-amino-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 40 clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 45 clorhidrato de 7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- clorhidrato de 1-metil-6-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- clorhidrato de 6-[5-(3-amino-oxetan-3-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 50 clorhidrato de 6-[5-(acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- clorhidrato de 6-[5-((trans)-4-amino-ciclohexiloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 55 6-[5-(1-amino-1-metil-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 60 6-[5-((S)-1-ciclopropanocarbonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 3-metil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-butiramida;
- 3,3,3-trifluoro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;
- 65 2-hidroxi-2-metil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;

- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico;
- 5 1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-piperidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico,
- 10 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-trifluorometil-furan-3-carboxílico;
- 15 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridacin-3-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 20 1-metil-6-[5-(1-propionil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridacin-4-carboxílico;
- 25 1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-((S)-1-ciclopropanocarbonil-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- 30 4-fluoro-2,6-dimetil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-benzamida;
- 1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 35 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dicloro-piridacin-4-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-ciclopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 40 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 45 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido pirimidin-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metoxi-piridacin-3-carboxílico;
- 50 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 55 {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-piridacin-3-carboxílico;
- 60 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-6-metil-piridacin-4-carboxílico;
- 1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 65 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico;

- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico;
- 5 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- 10 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico;
- {1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 15 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico;
- 20 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dicloro-piridin-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 25 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-fluoro-piridin-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridin-2-carboxílico;
- 30 1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 7-fluoro-1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 35 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-trifluorometil-pirimidin-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-piracin-2-carboxílico;
- 40 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-piracin-2-carboxílico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piracin-2-carboxílico;
- 45 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 50 1-metil-6-[5-(1-propionil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- N-{3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-oxetan-3-il}-propionamida;
- [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 55 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dicloro-piridacin-4-carboxílico;
- 60 7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-3-metoxi-piracin-2-carboxílico;
- 65 {(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico;
- 5 {1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- {1-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 10 {1-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- [5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 15 [5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- {1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 20 {1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico;
- N-((trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil)-propionamida;
- 25 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico;
- 7-fluoro-1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 30 éster *tert*-butílico del ácido (R)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico;
- clorhidrato de 1-metil-6-[5-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 35 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 40 {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 3-cloro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metoxi-piridin-3-sulfónico;
- 45 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;
- 50 3,4-dicloro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-piridin-3-sulfónico;
- 55 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
- 6-[5-((S)-1-etanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 60 6-[5-(1-etanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico;
- C,C,C-trifluoro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- 65 6-[5-((S)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

- 6-[5-((S)-1-etanosulfonil-acetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 5 {1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 6-[5-((S)-1-etanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 10 6-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-(1-etanosulfonil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 15 {1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido etanosulfónico;
- {(trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 20 {(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- {(S o R)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 25 (rac)-{2-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-propil}-amida del ácido etanosulfónico;
- (rac)-{ciclopropil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-metil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 30 (rac)-{1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 6-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 35 (rac)-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-propil}-amida del ácido etanosulfónico;
- etil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 40 {1-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- isopropil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 45 (2-etoxi-etil)-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- (rac)-metil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- (rac)-etil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 50 metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 6-[5-[2-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-il)-etoxi]-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 55 {(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- {(S o R)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 60 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- [4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 65 [4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;

- metil-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 5 N-metil-N-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-propionamida;
- metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 10 metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico;
- [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 15 metil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 20 [5-(8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- [5-(8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 25 [5-(8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 6-{5-[(3-etil-oxetan-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(7-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 30 [5-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- [5-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 35 [5-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido etanosulfónico;
- N-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;
- 40 (rac)-N-{1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-propionamida;
- éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- 45 metil-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [5-(8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfónico;
- 50 clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-cloro-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 55 [4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfónico;
- 60 clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 65 [4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;

- [4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 5 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 10 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 15 metil-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 20 {(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- éster *terc*-butílico del ácido 5'-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6-dihidro-4H-[3,3']bipiridinil-1-carboxílico;
- 25 éster *terc*-butílico del ácido {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-carbámico;
- {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 30 [5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- [5-(3-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 35 [5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- metil-[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 40 clorhidrato de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- {(R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- 45 clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- {(R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 50 {(R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 55 {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- N-((trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 60 [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- éster *terc*-butílico del ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico;
- 65

- {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-metil-amida del ácido etanosulfónico;
- 5 {(R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-cloro-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 10 {(R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- {(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico;
- 15 clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-amino-etil)-4-metil-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 20 1-metil-6-[5-((S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- éster etílico del ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- {(R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 25 {(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- 30 éster *terc*-butílico del ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico;
- 35 N-((R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil)-propionamida;
- 6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 40 N-((R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-il]-etil)-propionamida;
- N-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;
- 45 N-((R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil)-propionamida;
- {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 50 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 9.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de
- 6-[5-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 55 6-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 60 6-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 65 1-metil-6-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-[5-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 9, en el que el compuesto es [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico.

10

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo terapéuticamente inerte.

15

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldoesteronismo primario y síndrome de Cushing.