

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 016 782**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2012** **E 19204552 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2025** **EP 3653618**

54 Título: **Nuevos derivados de dihidroquinolina-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:
09.05.2025

73 Titular/es:

CINCOR PHARMA, INC. (100.00%)
1800 Concord Pike
Wilmington, DE 19850, US

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 3 016 782 T3

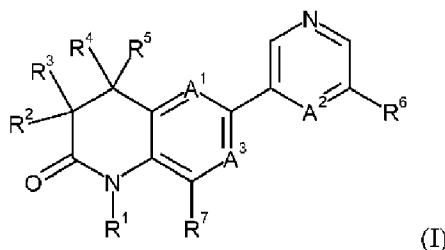
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 dihidroquinolina-2-ona

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

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I)



en donde

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

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

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

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

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

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

R⁶ es H o R⁸, en donde, en caso de que R⁶ sea H, entonces al menos uno de A¹ y A³ es N;

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

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

R⁸ es -O_m-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q-NR¹⁵R¹⁶, -N_mR¹⁷-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q-NR¹⁵R¹⁶ o -S_m(O)_r-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q-NR¹⁵R¹⁶;

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

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

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

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

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

o R¹¹ y R¹², junto 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;

o R¹⁰ y R¹⁴ forman juntos -(CH₂)_t;

R¹⁵ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o hidroxialquilo;

R¹⁶ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -S(O)₂R¹⁸, -S(O)R¹⁸, -S(O)₂OR¹⁸, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, -C(O)R¹⁸, -C(O)OR¹⁸ o -C(O)NR¹⁸R¹⁹, en donde fenilalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en donde el amino sustituido, el aminoalquilo sustituido y el aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, en donde en caso de que R¹⁵ sea H o alquilo y R¹⁶ sea H o alquilo, entonces la suma de n, p y q es al menos 1;

o R¹⁵ y R¹⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en donde el heterocicloalquilo sustituido y el heteroarilo sustituido están sustituidos con R²³, R²⁴ y R²⁵;

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

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

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

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

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

A¹ es CR²⁰ o N;

A² es CR²¹ o N;

A³ es CR²² o N, en donde al menos uno de A¹, A² y A³ es N.

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;

R²³, R²⁴ y R²⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre 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, hidroxilo, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en donde el amino sustituido, el aminoalquilo sustituido y el aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

en donde, 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} , junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman 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 donde amino sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilos, y $-C(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, en donde R^{18} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, alcóxialquilo o haloalcoxialquilo;

m es cero o 1, en donde, 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;

q es cero, 1 o 2;

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

t es cero, 1 o 2;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

En la presente memoria, se describen inhibidores de la aldosterona sintasa que tienen el potencial de proteger del daño a órganos/tejidos causado por un exceso absoluto o relativo de aldosterona. La hipertensión afecta aproximadamente al 20 % de la población adulta en los países desarrollados. En las personas de 60 años en adelante, este porcentaje aumenta por encima del 60 %. Los sujetos hipertensos muestran un mayor riesgo de otras complicaciones fisiológicas, como ictus, infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica e insuficiencia renal. El sistema renina-angiotensina-aldosterona es una vía que se ha relacionado con la hipertensión, el volumen y el equilibrio salino y, más recientemente, con la contribución directa en la eliminación del daño orgánico en estadios avanzados de insuficiencia cardíaca o enfermedad renal. Los inhibidores de ACE y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARB, *Angiotensin Receptor Blockers*) se utilizan con éxito para mejorar la duración y la calidad de vida de los pacientes. Estos fármacos no proporcionan la máxima protección. En un número relativamente alto de pacientes, ACE y ARB provocan el llamado avance de la aldosterona, un fenómeno en donde los niveles de aldosterona, tras un primer descenso inicial, vuelven a los niveles patológicos. Se ha demostrado que es posible reducir al mínimo las consecuencias perjudiciales del aumento inapropiado de los niveles de aldosterona (en relación con la ingesta/los niveles de sal) mediante el bloqueo de la aldosterona con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. Se espera que una inhibición directa de la síntesis de aldosterona proporcione una protección aún mejor, ya que también reducirá los efectos no genómicos de la aldosterona.

Los efectos de la aldosterona sobre el transporte de Na/K conducen a una mayor reabsorción de sodio y agua, y a la secreción de potasio en los riñones. En general, esto se traduce en un aumento del volumen sanguíneo y, por lo tanto, en un aumento de la presión arterial. Más allá de su papel en la regulación de la reabsorción renal de sodio, la aldosterona puede ejercer efectos perjudiciales en el riñón, el corazón y el sistema vascular, especialmente en un contexto de "alto contenido de sodio". Se ha demostrado que, en tales condiciones, la aldosterona conduce a un aumento del estrés oxidativo que, en última instancia, puede contribuir al daño de los órganos. La infusión de aldosterona en ratas con problemas renales (ya sea mediante un tratamiento con alto contenido de sal o mediante una nefrectomía unilateral) induce una amplia selección de lesiones en el riñón, tales como la expansión glomerular, la lesión de los podocitos, la inflamación intersticial, la proliferación de células mesangiales y la fibrosis reflejada por la proteinuria. Más específicamente, se demostró que la aldosterona aumenta la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en el riñón. La ICAM-1 participa de manera crítica en la inflamación glomerular. De manera similar, se demostró que la aldosterona aumenta la expresión de citocinas inflamatorias, tales como la interleucina IL-1b e IL-6, la MCP-1 y la osteopontina. A nivel celular, se demostró que, en los fibroblastos vasculares, la aldosterona aumentaba la expresión del ARNm de colágeno de tipo I, que es un mediador de la fibrosis. La aldosterona también estimula la acumulación de colágeno de tipo IV en las células mesangiales de rata e induce la expresión del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) en las células del músculo liso. En resumen, la aldosterona se ha convertido en una hormona clave implicada en el daño renal. La aldosterona desempeña un papel igualmente importante en la mediación del riesgo cardiovascular.

Existe una amplia evidencia preclínica de que los antagonistas de MR (espironolactona y eplerenona) mejoran la presión arterial y la función cardíaca y renal en varios modelos preclínicos.

Los estudios preclínicos más recientes destacan la importante contribución del CYP11B2 a la morbilidad y mortalidad cardiovascular y renal. El inhibidor del CYP11B2 FAD286 y la espironolactona, antagonista de MR, se evaluaron en un modelo de enfermedad renal crónica en ratas (exposición elevada a la angiotensina II, alto contenido de sal y uninefrectomía). El tratamiento con angiotensina II y sal elevada provocó albuminuria, azotemia, hipertrofia renovascular, lesión glomerular, aumento de la expresión de ARNm de PAI-1 y osteopontina, así como fibrosis tubulointersticial. Ambos fármacos evitaron estos efectos renales y atenuaron la hipertrofia cardíaca y aórtica medial.

Tras 4 semanas de tratamiento con FAD286, la aldosterona plasmática se redujo, mientras que la espironolactona aumentó la aldosterona a las 4 y 8 semanas de tratamiento. Del mismo modo, solo la espironolactona, pero no el FAD286, aumentó la expresión del ARNm de la PAI-1 estimulada por la angiotensina II y la sal en la aorta y el corazón. En otros estudios, el inhibidor del CYP11B2 FAD286 mejoró la presión arterial y la función y estructura cardiovasculares en ratas con insuficiencia cardíaca experimental. En los mismos estudios, se demostró que el FAD286 mejora la función y la morfología de los riñones.

La administración de un inhibidor del CYP11B2 activo por vía oral, el LCI699, a pacientes con hiperaldosteronismo primario, llevó a la conclusión de que inhibe eficazmente el CYP11B2 en pacientes con hiperaldosteronismo primario, lo que da lugar a niveles de aldosterona circulante significativamente más bajos y que corrige la hipopotasemia y disminuye ligeramente la presión arterial. Los efectos sobre el eje glucocorticoide eran coherentes con una escasa selectividad del compuesto y una inhibición latente de la síntesis de cortisol. En conjunto, estos datos apoyan el concepto de que un inhibidor del CYP11B2 puede reducir los niveles inadecuadamente elevados de aldosterona. Conseguir una buena selectividad contra el CYP11B2 es importante para no tener efectos secundarios no deseados sobre el eje HPA y diferenciará los distintos inhibidores del CYP11B2.

El documento US2022/0112067 divulga derivados de 6-piridi-3-il-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y su uso como inhibidores del CYP11B2 de la aldosterona sintasa.

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

El término “alcoxi” denota un grupo de fórmula $-O-R'$, en donde R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos 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” denota un grupo alcoxi en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha sustituido por otro grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialcoxi incluyen metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi. Los grupos alcoxialcoxi particulares incluyen metoximetoxi y metoxietoxi.

El término “alcoxialcoxialquilo” denota un grupo alquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por un grupo alcoxialcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialcoxialquilo incluyen metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.

El término “alcoxialquilo” denota un grupo alquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo. Los grupos alcoxialquilo particulares incluyen metoximetilo y metoxietilo. Un grupo alcoxialquilo más particular es metoximetilo.

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

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

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

El término “alquilcarbonilamino” denota un grupo amino en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ está sustituido por un grupo alquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilamino incluyen grupos en donde R' es metilo o etilo.

El término “alquilcarbonilaminoalquilo” denota un grupo aminoalquilo en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo -NH_2 está sustituido por un grupo alquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilaminoalquilo incluyen grupos en donde R' es metilo o etilo.

5 El término “alquilcarboniloxialquilo” denota un grupo hidroxialquilo en donde el átomo de hidrógeno del grupo -OH está sustituido por un grupo alquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarboniloxialquilo incluyen alquilcarboniloximetilo y alquilcarboniloxietilo. Un grupo alquilcarboniloxialquilo particular es alquilcarboniloximetilo. Un grupo alquilcarboniloxialquilo más particular es metilcarboniloximetilo.

10 El término “alquilocicloalquilo” denota un grupo cicloalquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo está sustituido 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 metilciclopropilo y dimetilciclopropilo.

15 El término “alquilocicloalquilalquilo” denota un grupo alquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido 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.

El término “amino” denota un grupo -NH_2 .

25 El término “aminoalquilo” denota un grupo alquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por un grupo amino. Los ejemplos de aminoalquilo incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminometilpropilo y diaminopropilo.

El término “amino-carbonilo” de fórmula -C(O)-NH_2

30 El término “arilo” denota un sistema de anillos carbocíclicos monovalentes aromáticos mono- o bicíclicos que comprenden de 6 a 10 átomos de carbono en anillo. Los ejemplos de grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo particular es fenilo.

35 El término “sistema de anillos bicíclico” denota dos anillos que se fusionan entre sí mediante un enlace sencillo o doble común (sistema de anillos bicíclico hibridado), mediante una secuencia de tres o más átomos comunes (sistema de anillos bicíclico con puente) o mediante un único átomo común (sistema de anillos espirobicíclico). Los sistemas de anillos bicíclicos pueden ser saturados, parcialmente insaturados, insaturados o aromáticos. Los sistemas de anillos bicíclicos pueden comprender heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

40 El término “carbonilo” denota un grupo -C(O)- .

El término “ciano” denota un grupo $\text{-C}\equiv\text{N}$.

45 El término “cicloalcoxi” denota un grupo de fórmula $\text{-O-R}'$, en donde R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxi particular es el ciclopropoxi.

50 El término “cicloalcoxialquilo” denota un grupo alquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por un grupo cicloalcoxi. Los ejemplos del grupo cicloalcoxialquilo incluyen ciclopropoximetilo, ciclopropoxietilo, ciclobutoximetilo, ciclobutoxietilo, ciclopentiloximetilo, ciclopentiloxietilo, ciclohexiloximetilo, ciclohexiloxietilo, cicloheptiloximetilo, cicloheptiloxietilo, ciclooctiloximetilo y ciclooctiloxietilo.

55 El término “cicloalquilo” denota un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En realizaciones particulares, cicloalquilo denota un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico significa que consiste en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Algunos ejemplos de cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Un grupo cicloalquilo monocíclico particular es ciclopropilo.

60 El término “cicloalquilalcoxi” denota un grupo alcoxi en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi está sustituido por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi.

65

El término “cicloalquilalcoxialquilo” denota un grupo alquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido por un grupo cicloalquilalcoxi. Entre los ejemplos de cicloalquilalcoxialquilo se incluyen ciclopropilmetoximetilo, ciclopropilmetoxietilo, ciclobutilmetoximetilo, ciclobutilmetoxietilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclohexilmetoximetilo, ciclohexilmetoxietilo, cicloheptilmetoximetilo, cicloheptilmetoxietilo, ciclooctilmetoximetilo y ciclooctilmetoxietilo.

El término “cicloalquilalquilo” denota un grupo alquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilpropilo y ciclopentilbutilo.

El término “cicloalquilcarbonilo” de fórmula $-C(O)-R'$, en donde R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilcarbonilo incluyen grupos de fórmula $-C(O)-R'$, en donde R' es ciclopropilo.

El término “cicloalquilcarbonilamino” denota un grupo amino en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ está sustituido por un grupo cicloalquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilamino incluyen grupos en donde R' es ciclopropilo.

El término “cicloalquilcarbonilaminoalquilo” denota un grupo aminoalquilo en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ está sustituido por un grupo cicloalquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilaminoalquilo incluyen grupos en donde R' es ciclopropilo.

El término “haloalcoxi” denota un grupo alcoxi en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término “perhaloalcoxi” denota un grupo alcoxi en donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se han sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletoxi, trifluorodimetiletoxi y pentafluoroetoxi. Los grupos haloalcoxi particulares son trifluorometoxi y 2,2-difluoroetoxi.

El término “haloalcoxialquilo” denota un grupo alquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido 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. Un haloalcoxialquilo particular es 2,2-difluoroetoxietilo.

El término “haloalquilo” denota un grupo alquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término “perhaloalquilo” denota un grupo alquilo en donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han sustituido 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.

El término “halocicloalquilo” denota un grupo cicloalquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo se ha sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes, particularmente átomos de flúor. Los ejemplos de grupos halocicloalquilo incluyen fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, fluorociclobutilo y difluorociclobutilo.

El término “halocicloalquilalquilo” denota un grupo alquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por un halocicloalquilo. Los ejemplos de grupos halocicloalquilalquilo incluyen fluorociclopropilmetilo, fluorociclopropiletilo, difluorociclopropilmetilo, difluorociclopropiletilo, fluorociclobutilmetilo, fluorociclobutiletilo, difluorociclobutilmetilo y difluorociclobutiletilo.

Los términos “halógeno” y “halo” se usan indistintamente en la presente memoria e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos particulares son cloro y flúor.

El término “halohidroxialquilo” denota un grupo alquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes y al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por hidroxilo.

El término “heteroarilo” denota un sistema de anillos mono- o bicíclico heterocíclico aromático monovalente de 5 a 12 átomos en el anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono. Los ejemplos del grupo heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranoilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranoilo, 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, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo más

particulares incluyen imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo e isotiazolilo.

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

El término “heterocicloalquilo” denota un sistema de anillos monovalentes saturados o parcialmente insaturados mono o bicíclicos de 3 a 9 átomos de anillo, que comprenden 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O y S, siendo los restantes átomos de anillo carbono. En realizaciones particulares, el heterocicloalquilo es un sistema de anillos monocíclicos saturados monovalentes de 4 a 7 átomos de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes carbono. Los ejemplos de heterocicloalquilo monocíclico saturado son aziridinilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, oxazepanilo y tiazinanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo bicíclico saturado 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-thia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidropiridinilo o dihidropiranilo. Ejemplos más particulares de grupo heterocicloalquilo son pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, oxazepanilo, tiazinanilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo. Ejemplos más particulares de un heterocicloalquilo son pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tiazinanilo 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, junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos, es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o tetrahidropiridinilo. Más particularmente, pirrolidinilo.

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

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

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

El término “hidroxi” denota un grupo -OH.

El término “hidroxialquilo” denota un grupo alquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Un ejemplo particular es el hidroximetilo.

El término “oxo” denota un átomo de oxígeno divalente =O.

El término “fenilalquilo” denota un grupo alquilo en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por un fenilo. Los ejemplos de fenilalquilo son bencilo y feniletilo. Un ejemplo particular de fenilalquilo es el bencilo.

El término “tetrazolilalquilo” denota un grupo alquilo en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por un tetrazolilo. Los ejemplos de tetrazolilalquilo son tetrazolilmetilo y tetrazoliletilo. Un ejemplo particular de tetrazolilalquilo es tetrazolilmetilo.

El término “triazolilalquilo” denota un grupo alquilo en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por un triazolilo. Los ejemplos de triazolilalquilo son triazolilmetilo y triazoliletilo. Un ejemplo particular de triazolilalquilo es triazolilmetilo.

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o los ácidos libres, que no son indeseables desde el punto de vista biológico o de otro modo. 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 náxico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, aunque no de forma limitativa, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, aunque no de forma limitativa, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, 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 los compuestos de fórmula (I) son sales de clorhidrato, sales de ácido metanosulfónico y sales de ácido cítrico.

“Ésteres farmacéuticamente aceptables” significa que los compuestos de fórmula general (I) pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de volver a convertirse en los compuestos originales *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres de pivaloiloximetilo. Además, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que sea capaz de producir los compuestos originales de fórmula general (I) *in vivo*, está dentro del alcance de esta invención.

La expresión “grupo protector” (PG, *Protecting Group*) denota el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de tal modo que una reacción química puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo desprotegido en el sentido que se le asocia convencionalmente en química sintética. Los grupos protectores se pueden eliminar en el momento apropiado. Los ejemplos de grupos protectores son los grupos protectores de amino, los grupos protectores de carboxi o los grupos protectores de hidroxilo. Los grupos protectores particulares son *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es *tert*-butoxicarbonilo (Boc). La abreviatura μM significa micromolar y es equivalente al símbolo μM .

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 la presente memoria, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico predominante que normalmente se encuentra en la naturaleza para el átomo. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular, tal como se especifica, se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención y sus usos. Los isótopos ilustrativos que pueden incorporarse a 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 . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (p. ej., los marcados con ^3H o ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritados (^3H) y carbono-14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. La sustitución adicional con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede preferirse 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 del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de las presentes invenciones se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y/o en los ejemplos siguientes, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente. En particular, los compuestos de fórmula (I) en donde uno o más átomos de H se han sustituido por un átomo de ^2H también son una realización de esta invención.

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 diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Según la Convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración “R” o “S”.

También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en particular, los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria y sus sales farmacéuticamente aceptables, más particularmente, los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde

- R¹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R² es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 5 R³ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R⁴ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 10 R⁵ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R⁶ es H o R⁸, en donde, en caso de que R⁶ sea H, entonces al menos uno de A¹ y A³ es N;
- R⁷ es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 15 R⁸ es $-\text{O}_m-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{N}_m\text{R}^{17}-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ o $-\text{S}_m(\text{O})_r-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;
- R⁹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 20 R¹⁰ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R¹¹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- R¹² es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 25 o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo;
- R¹³ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 30 R¹⁴ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- o R¹⁰ y R¹⁴ forman juntos $-(\text{CH}_2)_t-$;
- R¹⁵ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o hidroxialquilo;
- 35 R¹⁶ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, en donde fenilalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con uno a tres
- 40 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en donde el amino sustituido, el aminoalquilo sustituido y el aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno o dos
- 45 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, en donde en caso de que R¹⁵ sea H o alquilo y R¹⁶ sea H o alquilo, entonces la suma de n, p y q es al menos 1;
- 50 o R¹⁵ y R¹⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en donde el heterocicloalquilo sustituido y el heteroarilo sustituido están sustituidos con R²³, R²⁴ y R²⁵;
- o R¹³ y R¹⁵, junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido, en donde el heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R²³, R²⁴ y R²⁵;
- 55 o R¹¹ y R¹⁵, junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido, en donde el heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R²³, R²⁴ y R²⁵;
- o R⁹ y R¹⁵, junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido, en donde el heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R²³, R²⁴ y R²⁵;
- 60 R¹⁷ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
- 65 R¹⁸ es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido,

heteroarilo, heteroarilo sustituido, en donde el arilo sustituido, el heterocicloalquilo sustituido y el heteroarilo sustituido están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcoxi, 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 donde el amino sustituido, el aminoalquilo sustituido y el aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

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

A¹ es CR²⁰ o N;

A² es CR²¹ o N;

A³ es CR²² o N; en donde al menos uno de A¹, A² y A³ es N.

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;

R²³, R²⁴ y R²⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre 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 donde el amino sustituido, el aminoalquilo sustituido y el aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

en donde, 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 donde el amino sustituido y el aminocarbonilo sustituido se sustituyen en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilos;

m es cero o 1, en donde, 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;

q es cero, 1 o 2;

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

t es cero, 1 o 2;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R¹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R¹ es H o alquilo.

Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R¹ es alquilo.

En una realización adicional de la presente invención están los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R¹ es metilo.

- Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^2 es H.
- 5 Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^3 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
- Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^3 es H.
- 10 La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^4 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
- La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^4 es H o alquilo.
- 15 Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^4 es H.
- Una realización más particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^5 es H o alquilo.
- 20 También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^5 es H.
- 25 La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^6 es H y al menos uno de A^1 y A^3 es N.
- Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^6 es R^8 .
- 30 Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^7 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo. Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^7 es H.
- 35 Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^1 y R^7 , junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
- 40 Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^8 es $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$.
- 45 También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^9 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
- La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^9 es H, alquilo o cicloalquilo.
- 50 La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^9 es H o alquilo.
- La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^9 es H.
- 55 Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{10} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
- Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{10} es H o alquilo.
- 60 La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{10} es H.
- 65 También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{11} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{11} es H.

5 También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{10} y R^{11} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un doble enlace.

10 Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{12} es H.

También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo.

15 Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{13} es H.

Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{14} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

20 Una realización más particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{14} es H.

25 También una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{10} y R^{14} , forman juntos $-(CH_2)_-$.

También una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{15} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o hidroxialquilo.

30 También una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{15} es H, alquilo o alcoxialquilo.

35 También una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{15} es H o alquilo.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{15} es H.

40 También una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^9 y R^{15} , junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido, en donde el heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R^{23} , R^{24} y R^{25} .

45 Otra realización de la presente invención son los compuestos según la fórmula (I) descritos en la presente memoria, en donde 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 donde fenilalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en donde el amino sustituido, el aminoalquilo sustituido y el aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, en donde 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.

60 También una realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde 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 donde 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.

65

También una realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{16} es H, hidroxialquilo, fenilalquilo, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ o $-C(O)OR^{18}$, en donde 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.

- 5 También una realización de la presente invención son los compuestos según la fórmula (I) descritos en la presente memoria, en donde R^{16} es hidroxialquilo, $-S(O)_2R^{18}$, $-C(O)R^{18}$ o $-C(O)OR^{18}$.

10 También una realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{16} es H, hidroxialquilo o fenilalquilo, en donde 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.

15 También una realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{16} es H, hidroxietilo, hidroximetilbutilo o bencilo, en donde 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 son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) descritos en la presente memoria, en donde R^{16} es hidroxialquilo o $-S(O)_2R^{18}$.

20 Otra realización de la presente invención son los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{16} es hidroxialquilo.

También una realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{16} es hidroxietilo, hidroximetilbutilo o bencilo.

25 Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{16} es $-S(O)_2R^{18}$.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{16} es $-C(O)R^{18}$.

30 Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en donde el heterocicloalquilo sustituido y el heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{23} , R^{24} y R^{25} .

35 Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en donde el heterocicloalquilo sustituido está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxialquilo, alcohalquilo, haloalcohalquilo, alcocarbonilo, oxo, triazolalquilo y aminoalquilo sustituido, en donde el aminoalquilo sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilos.

40 Otra realización particular de la presente invención son los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido, en donde el heterocicloalquilo sustituido está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxialquilo y oxo.

45 Una realización más particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde el heterocicloalquilo formado por R^{15} y R^{16} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se selecciona entre pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tiazinanilo, isotiazolidinilo y 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo. Una realización más particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde el heterocicloalquilo formado por R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se selecciona entre pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tiazinanilo y 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo.

50 Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{15} y R^{16} , junto 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 por dos oxo.

60 Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman 2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilo o 2-hidroximetil-5-oxopirrolidin-1-ilo.

65 Otra realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{18} es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en donde el arilo

sustituido, el heterocicloalquilo sustituido y el heteroarilo sustituido están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo y halógeno.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{18} es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo o heterocicloalquilo sustituido con uno a tres alcoxi.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{18} es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo o heteroarilo sustituido con uno a tres alcoxi.

Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{18} es alquilo o heteroarilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo y halógeno.

Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{18} es heteroarilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo y halógeno.

Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{18} es alquilo.

También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{18} es etilo.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde A^1 es CR^{20} .

La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde A^2 es CR^{21} .

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde A^3 es CR^{22} .

Una realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{20} es H o halógeno.

Una realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{20} es H.

Una realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{21} es H, alquilo o halógeno.

Una realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{21} es H o alquilo.

También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{21} es H.

La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{22} es H o halógeno.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, oxo, triazolilalquilo y aminoalquilo sustituido, en donde el aminoalquilo sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilos.

La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{22} es H.

También son una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, oxo, triazolilalquilo y aminoalquilo sustituido, en donde el aminoalquilo sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilos.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxialquilo y oxo.

5 La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde al menos uno de R^{23} , R^{24} y R^{25} es diferente del hidrógeno.

La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde A^1 es N.

10 La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde A^2 es N.

La presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde A^3 es N.

15 Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde m es cero o 1, en donde, en el caso de que m sea 1, la suma de n, p y q es 2, 3, 4, 5 o 6.

20 Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde m es 1.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde m es cero.

25 También Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde n es cero o 1.

Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde n es cero.

30 Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde p es cero o 1.

35 Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde q es cero o 1.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde q es cero.

40 Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde r es cero y m es cero.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde t es 2.

45 Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en donde t es cero.

50 Los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente memoria se seleccionan entre

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

6-(6-bencilamino-pirazin-2-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

55 7-fluoro-6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-(6-bencilamino-pirazin-2-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

60 éster *terc*-butílico de ácido 6-[6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirazin-2-il]-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxílico;

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

65 [5-(5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico;

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

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

5 1-metil-6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1H-[1,7]naftiridin-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Además, los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente memoria se seleccionan entre

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

15 y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

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

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

En el presente texto se utilizan las siguientes abreviaturas:

30 AcOH = ácido acético, BOC = t-butiloxicarbonilo, BuLi = butilitio, CDI = 1,1-carbonildiimidazol, CH₂Cl₂ diclorometano, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-pirimido[1,2-a]azepina, DCE = 1,2-dicloroetano, DCM = diclorometano, DIBALH = hidruro de di-*i*-butilaluminio, DCC = *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, 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 = dietiléter, Et₃N = trietilamina, eq = equivalentes, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HPLC = cromatografía líquida de alta resolución, HOBT = 1-hidroxibenzo-triazol, base de Huenig = *i*Pr₂NEt = *N*-etil diisopropilamina, IPC= control durante el proceso, LAH = hidruro de aluminio y litio, LDA = diisopropilamida de litio, LiBH₄ = borohidruro de litio, MeOH = metanol, NaBH₃CN, cianoborohidruro sódico, NaBH₄ = borohidruro sódico, NaI = yoduro sódico, Red-Al = hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico, TA = temperatura ambiente, TBDMSCI = cloruro de t-butildimetilsililo, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, cuant. = cuantitativo.

45

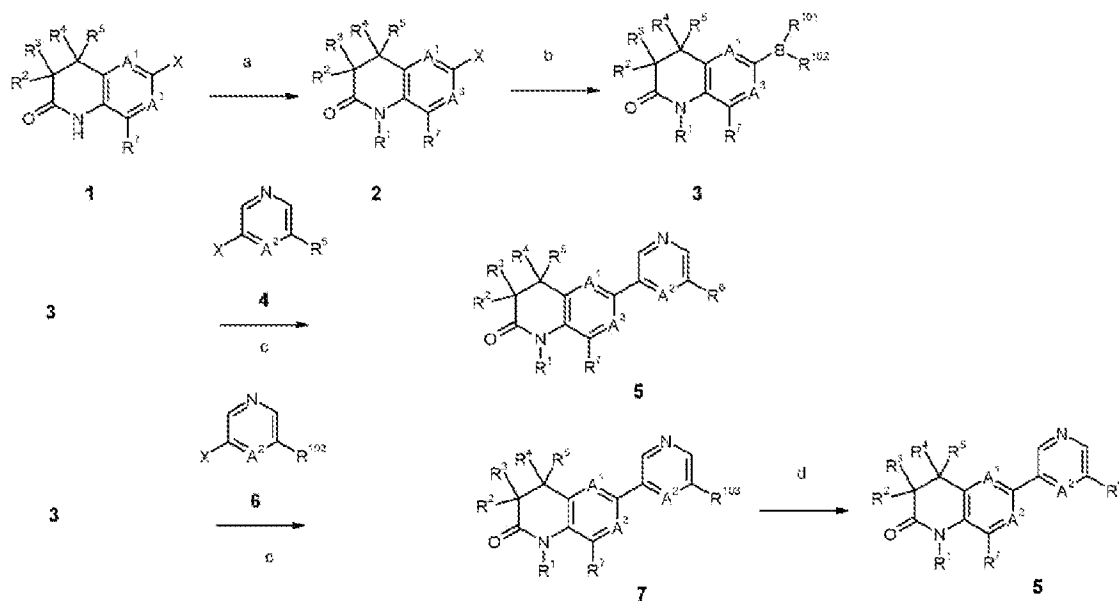
50

55

60

65

Esquema 1a



X es halógeno u OSO_2CF_3

R^{101} y R^{102} , p. ej., junto con el átomo de boro al que están unidos forman

R^{103} representa sustituyentes como, p. ej., los mostrados en los Esquemas 2a y 2b, que permiten una mayor transformación en R^5 en una fase posterior de la síntesis



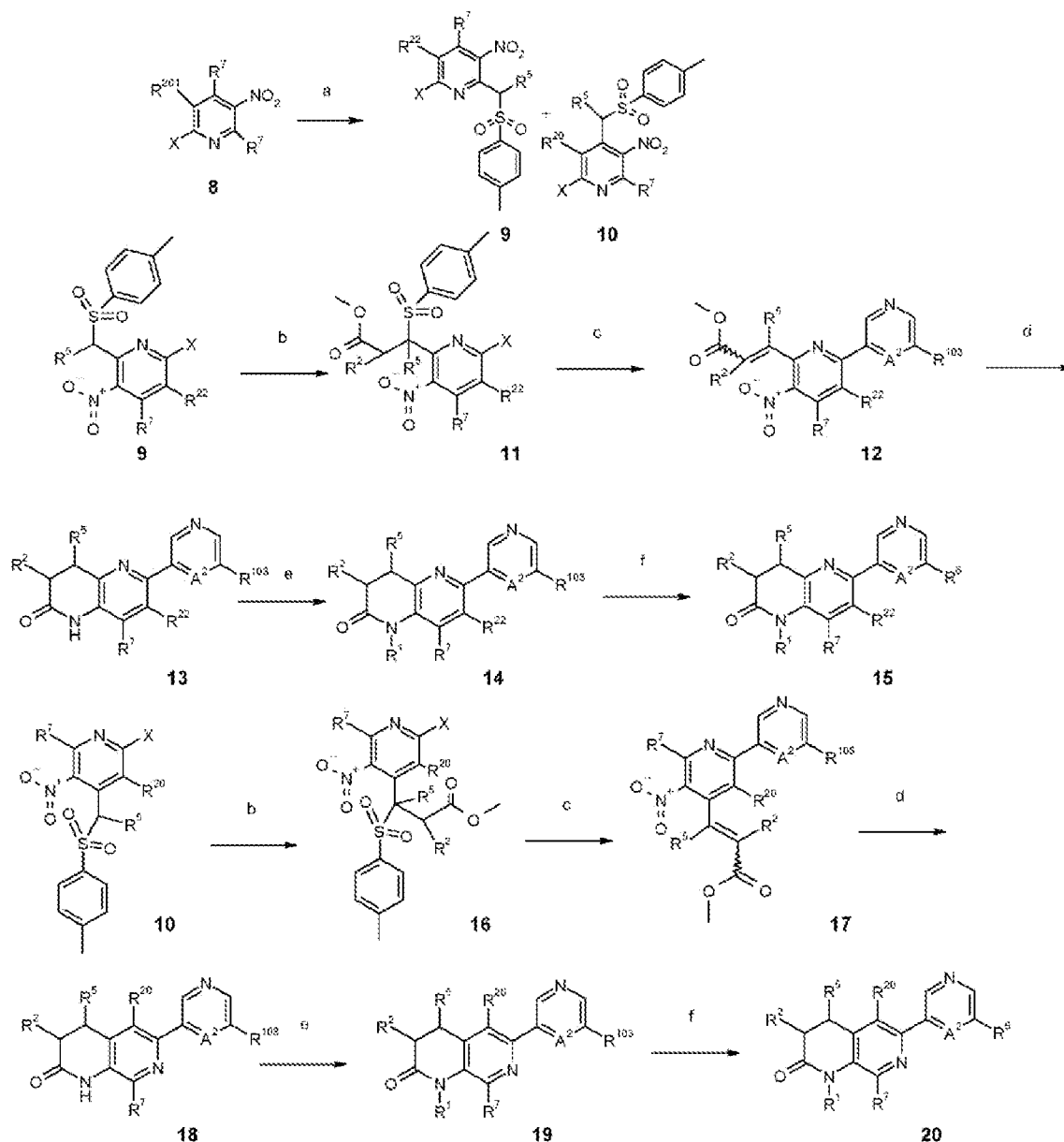
Los compuestos lactámicos **1** (Esquema 1a) son conocidos o pueden prepararse mediante métodos descritos en la presente memoria o conocidos por el experto en la técnica (véase también el Esquema 1b para síntesis alternativas de los compuestos **5** y **7**); los compuestos **1** pueden alquilarse en el nitrógeno utilizando una base como el hidruro sódico o el *tert*-butóxido sódico o potásico, seguido de la adición de un agente alquilante de fórmula $\text{R}^1\text{-X}$, en donde Y es halógeno, tosilato o mesilato, en un disolvente como DMF o THF preferiblemente en un intervalo de temperatura entre 0 °C y aproximadamente 80 °C para proporcionar lactamas N-alkiladas **2** (etapa a).

Reacción de las lactamas **2** con, p. ej., 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 con diclorometano 1:1) a temperaturas de hasta aproximadamente 100 °C proporciona los compuestos de éster borónico **3** (etapa b). La condensación de los compuestos de éster borónico **3** con halogenuros de arilo **4** o **6** adecuados (para posibles síntesis de halogenuros de arilo **4** o **6**, véanse los Esquemas 2) puede realizarse utilizando condiciones de Suzuki, p. ej., en presencia de catalizadores, tales como acetato de *tri*-otolilfosfina/paladio (II), *tetraquis*-(trifenilfosfin)-paladio, cloruro de *bis*(trifenilfosfin)paladio (II) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) opcionalmente en forma de complejo de diclorometano (1:1), y en presencia de una base, tal como fosfato de potasio acuoso o no acuoso, carbonato de sodio o de 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 temperatura preferiblemente entre la temperatura ambiente y aproximadamente 130 °C que da lugar a los aductos **5** o **7** (etapas c). Los compuestos **7** pueden transformarse adicionalmente en compuestos de fórmula general **5** mediante los métodos descritos en los siguientes esquemas, los ejemplos o mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (etapa d).

Los compuestos de halo-nitro-piridina **8** (Esquema 1b) con al menos un sustituyente de hidrógeno R^7 *orto* al grupo nitro reaccionan con 1-cloro-1- R^5 -metanosulfonyl-4-metilbenceno en disolventes como THF y en presencia de una base como *tert*-BuOK en un intervalo de temperatura entre -78 °C y temperatura ambiente para proporcionar sulfonas regioisoméricas **9** y **10** (etapa a). El tratamiento de las sulfonas **9** y **10** con un compuesto de éster de ácido haloacético en un disolvente como la *N,N*-dimetilformamida y en presencia de una base débil como, p. ej., carbonato sódico o potásico, preferiblemente en un intervalo de temperatura entre la temperatura ambiente y aproximadamente 80 °C, proporciona los aductos **11** y **16** de éster de ácido acético (etapa b). Las reacciones de Suzuki de los aductos **11** y **16** con derivados del ácido heteroaril-borónico adecuados en las condiciones descritas para la etapa c (Esquema 1a) dan como resultado los aductos **12** y **17** que contienen fracciones de éster acrílico mediante la eliminación concomitante de los grupos 4-metil-benceno-sulfonyl (etapa c). La hidrogenación catalítica, p. ej., utilizando Pd/C y AcOH en

metanol a temperatura elevada y con una presión de H₂ de aproximadamente 344,7-1378,9 kPa (50-200 psi), proporciona los compuestos lactámicos **13** y **18** (etapa d). El tratamiento de los compuestos lactámicos **13** y **18** con un agente alquilante como un haluro de alquilo o de cicloalquilo, un tosilato de alquilo o de cicloalquilo o un mesilato de alquilo o de cicloalquilo en un disolvente como THF o *N,N*-dimetilformamida en presencia de una base como hidruro de sodio o de potasio preferiblemente alrededor de 0 °C proporciona los compuestos lactámicos alquilados **14** y **19** (etapa e). Los compuestos lactámicos alquilados **14** y **19** pueden transformarse además en compuestos de fórmula general **15** o **20** mediante los métodos descritos en los esquemas siguientes, los ejemplos o por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (etapa f).

Esquema 1b



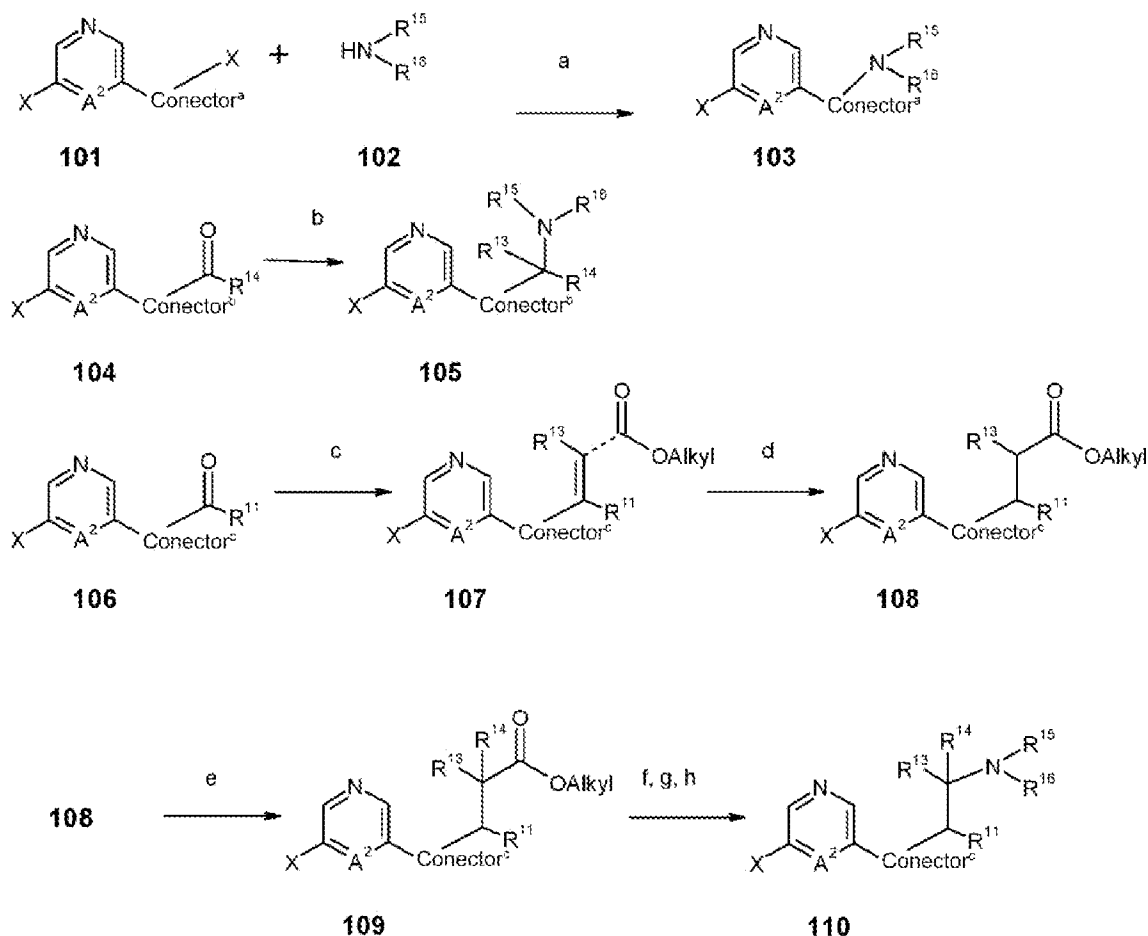
X es halógeno u OSO₂CF₃

R¹⁰³ significa sustituyentes como, p. ej., los mostrados en los Esquemas 2a y 2b, que permiten

la transformación adicional en R⁶ en una fase posterior de la síntesis

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

Esquema 2a



X es halógeno u OSO₂CF₃

Los Esquemas 2a y 2b describen posibles síntesis de los compuestos de haluro de arilo **103**, **105**, **110**, **114**, **117** y **121** que corresponden a los haluros de arilo **4** y **6** del Esquema 1. Los términos de conectores usados en el Esquema 2a se definen de la siguiente manera:

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 llevan un Conector^a alifático reaccionan con los compuestos aminados **102** en sí o tras la formación de un anión, p. ej. con hidruro de sodio en disolventes como la *N,N*-dimetilformamida en un intervalo de temperatura 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 aminados **102** (R¹⁶ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido) ya sea directamente en presencia de una base como la base de Hunig en un disolvente como el butanol y a temperatura elevada o utilizando reacciones de aminación catalizadas por Pd(0) (acoplamiento de *Buchwald Hartwig*) en atmósfera inerte como argón o nitrógeno en presencia de un catalizador de paladio como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃) o acetato de paladio (II) (Pd(COOCH₃)₂), un ligando de fosfina como trifenilfosfina, *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (*rac*-BINAP) o (R)-(-)-1-[(S)-2-(dodiclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*tert*-butilfosfina y una base como Cs₂CO₃ o KO-*tert*-Bu en un disolvente como tolueno etanol o agua o mezclas de los mismos a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, por lo que el calentamiento podría lograrse de forma convencional o por irradiación de microondas para proporcionar aductos sustituidos **103** en los que Conector^a está ausente (etapa a).

Los compuestos **101** en los que el Conector^a está ausente reaccionan con los compuestos aminados **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 el 1,4-dioxano, en presencia de yoduro de cobre (I), carbonato de potasio o de cesio y un compuesto quelante 1,2-diamino como *N,N'*-dimetiletilendiamina o trans-1,2-diamino-hexano, a temperaturas elevadas, preferiblemente con ayuda de calentamiento por microondas para proporcionar aductos sustituidos **103** en los que el Conector^a está ausente (etapa a).

Los procedimientos adecuados de aminación reductora como, p. ej., el tratamiento de aldehídos o cetonas **104** y aminoácidos adecuados con $NaBH(OAc)_3$ en un procedimiento de una etapa en un disolvente como el metanol, preferiblemente en torno a la temperatura ambiente, o en un procedimiento de dos etapas mediante un primer tratamiento con isopropóxido de titanio (IV) en disolventes como el metanol o el tolueno, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los disolventes, seguido de una reacción con $NaBH_4$, preferiblemente entre $0\text{ }^{\circ}C$ y la temperatura ambiente, convierte los aldehídos o cetonas **104** en compuestos aminados **105**; como alternativa, las iminas obtenidas tras el tratamiento con isopropóxido de titanio (IV) pueden evaporarse, volverse a disolver en un disolvente como THF y tratarse con un reactivo de Grignard $R^{13}MgX$, preferiblemente entre $-40\text{ }^{\circ}C$ y $0\text{ }^{\circ}C$, obteniéndose compuestos aminados **105** portadores del sustituyente R^{13} específico (etapa b).

Los aldehídos y las cetonas **106** reaccionan en reacciones de *Horner-Emmons* utilizando, p. ej., reactivos como el dimetil(metoxicarbonil)metilfosfonato, que porta opcionalmente un R^{13} adicional sustituido en el grupo metileno, y una base como el hidruro sódico en un disolvente como el tetrahidrofurano, preferiblemente entre aproximadamente $0\text{ }^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo del disolvente, para proporcionar ésteres insaturados **107** (etapa c). La reducción del doble enlace en los ésteres insaturados **107** puede realizarse, p. ej., utilizando una mezcla de cloruro de níquel y borohidruro de sodio como agentes reductores en disolventes como el metanol, preferiblemente entre aproximadamente $0\text{ }^{\circ}C$ y la temperatura ambiente, dando lugar a compuestos éster **108** (etapa d). Los ésteres mono- o di-sustituidos alfa **109** pueden sintetizarse a partir de los ésteres **108**, mediante tratamiento con una base como LDA o HMDS en disolventes como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido de la adición de uno o secuencialmente dos haluros de alquilo diferentes, reacción que se realiza preferiblemente entre $-78\text{ }^{\circ}C$ y temperatura ambiente (etapa e). Los ésteres **109** pueden transformarse posteriormente en compuestos aminados **110** adecuados para funcionar como los compuestos **4** o **6** del Esquema 1, p. ej., mediante la formación de amidas con amoníaco en metanol alrededor de la temperatura ambiente, el reordenamiento de *Hofmann*, el tratamiento con hidróxido sódico y bromo en un disolvente como el etanol, preferiblemente entre aproximadamente $0\text{ }^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo del disolvente, y la posterior introducción de los sustituyentes R^{15} y R^{16} (etapas f, g, h) por métodos conocidos por el experto en la materia.

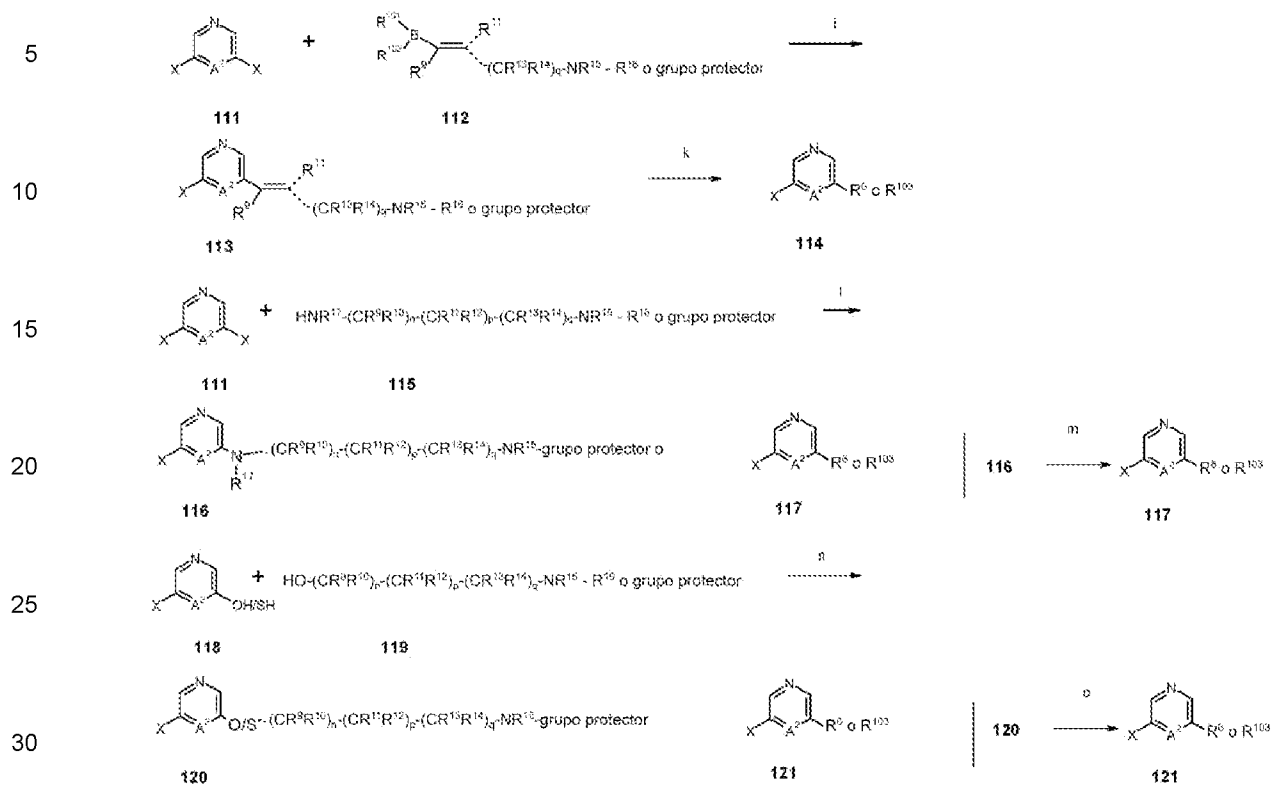
Los amino compuestos **110** también pueden obtenerse por hidrólisis de los ésteres **109** a los ácidos correspondientes seguida de tratamiento con difenilfosforil azida, TEA en un disolvente como el tolueno preferiblemente a reflujo y posterior tratamiento con, por ejemplo, trimetilsilanoato sódico en un disolvente como THF preferiblemente alrededor de TA seguido de la posterior introducción de los sustituyentes R^{15} y R^{16} (etapas f, g, h) por métodos conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos heteroaromáticos **111** sustituidos con dihalógeno o di-triflato (Esquema 2b) reaccionan con derivados insaturados del ácido borónico **112** en condiciones *Suzuki* como se describe en el Esquema 1, etapa c, para formar aductos **113** (etapa i). La eliminación del doble enlace en los compuestos **113**, p. ej. mediante hidrogenación catalítica, seguida de modificaciones sintéticas estándar adicionales transforma los compuestos **113** en sintones **114** (etapa k).

La reacción de los compuestos **111** con los compuestos aminados **115**, realizada en condiciones como las descritas para la transformación de los compuestos **101** en los que el Conector^a está ausente en compuestos **103**, es para proporcionar los compuestos **116** o **117** (etapa l). Los compuestos **116** pueden transformarse mediante modificaciones sintéticas estándar adicionales en sintones **117** (etapa m).

Los fenoles o tiofenoles **118** reaccionan con alcoholes **119** en condiciones *Mitsunobu*, p. ej. con trifenilfosfina y di-*tert*-butil-, diisopropil-, dietil-azodicarboxilato o di-(4-clorobencil)azodicarboxilato como reactivos en disolventes como tolueno, diclorometano o tetrahidrofurano preferiblemente a temperatura ambiente para proporcionar aductos **120** o **121** (etapa n). Los compuestos **120** pueden transformarse mediante modificaciones adicionales en sintones **121**, tales modificaciones incluyen la oxidación en sufur al respectivo sulfóxido o sulfona, p. ej., utilizando ácido *m*-cloroperbenzoico (etapa o).

Esquema 2b



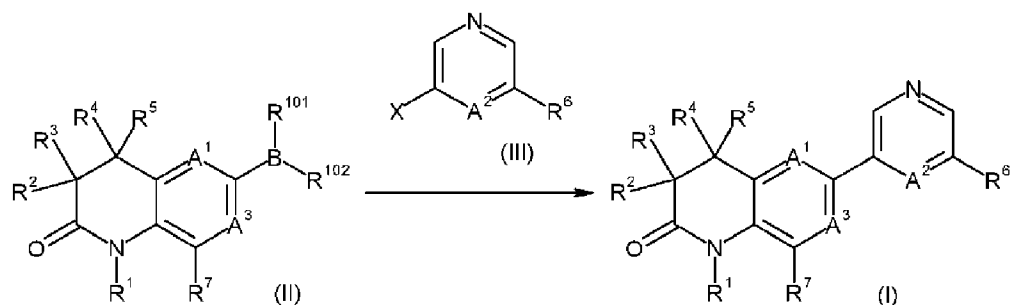
X es halógeno u OSO_2CF_3

R_{101} y R_{102} , p. ej., junto con el átomo de boro al que están unidos forman

R_{103} representa sustituyentes que permiten una transformación posterior en R_6 en una fase posterior de la síntesis



También una realización de la presente invención es un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III);



en donde A^1 , A^2 , A^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente y en donde X es halógeno o triflato, R^{101} y R^{102} son alquilo, cicloalquilo o junto con el átomo de boro al que están unidos para formar juntos un borolanilo.

En particular, en presencia de catalizadores, tales como acetato de *tri*-*o*-tolilfosfina/paladio (II), tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)-ferroceno]paladio(II) opcionalmente en forma de complejo diclorometano (1:1), y en presencia de una base, tal como fosfato de potasio acuoso o no acuoso, carbonato de sodio o de 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 temperatura particularmente comprendido entre la temperatura ambiente y aproximadamente 130 °C, en donde A^1 , A^2 , A^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente y en donde X es halógeno o

triflato, R^{103} y R^{104} son alquilo, cicloalquilo o junto con el átomo de boro al que están unidos para formar juntos un borolanilo.

5 Asimismo, un objeto de la presente invención es un compuesto según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

Asimismo, un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria y un portador terapéuticamente inerte.

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

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

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

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

La presente invención también se refiere a un compuesto según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento o la profilaxis del hiperaldosteronismo primario.

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

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

También una realización particular de la presente invención es un compuesto según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardíaca congestiva.

35 También una realización particular de la presente invención es un compuesto según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión.

También una realización particular de la presente invención es un compuesto según la fórmula (I) como se describe en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis del hiperaldosteronismo primario.

40 Procedimientos de ensayo

45 En la presente memoria, identificamos el uso de la estirpe celular G-402 como célula hospedadora para expresar ectópicamente (de forma transitoria o estable) enzimas de la familia CYP11. En concreto, desarrollamos células G-402 estables que expresan ectópicamente la actividad enzimática de CYP11B1 humano, CYP11B2 humano, CYP11A1 humano, CYP11B1 de macaco cangrejero o CYP11B2 de macaco cangrejero. Es importante destacar que la estirpe celular identificada G-402 expresa cofactores (adrenodoxina y adrenodoxina reductasa) importantes para la actividad de la familia CYP 11 y no se detectó ninguna actividad enzimática relevante de la familia CYP11 (en comparación con las células H295R) en estas células. Por lo tanto, la estirpe celular G-402 es especialmente adecuada como célula hospedadora para la expresión ectópica de enzimas de la familia CYP11.

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

55 El plásmido de expresión contiene el ORF para el CYP11B1 o el CYP11B2 humano/macaco cangrejero bajo el control de un promotor adecuado (promotor del CMV) y un marcador de resistencia adecuado (neomicina). Usando técnicas estándar, el plásmido de expresión se transfecta en células G-402 y estas células se seleccionan después para expresar los marcadores de resistencia dados. A continuación, se seleccionan los clones celulares individuales y se evalúan para determinar si muestran la actividad enzimática deseada usando 11-desoxicorticosterona (Cyp11B2) u 11-desoxicortisol (Cyp1 1B1) como sustrato.

60 Las células G-402 que expresaban construcciones del CYP11 se establecieron como se ha descrito anteriormente y se mantuvieron en el medio 5a modificado de McCoy, número de catálogo ATCC 30-2007, que contenía FCS al 10 % y 400 µg/ml de G418 (geneticina) a 37 °C en una atmósfera del 5 % de CO₂/95 % de aire. Los ensayos de enzimas celulares se realizaron en medio DMEM/F12 que contenía FCS tratado con carbón vegetal al 2,5 % y una

concentración apropiada de sustrato (11-desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol o corticosterona 0,3-10 μM). Para analizar la actividad enzimática, las células se colocaron en placas de 96 pocillos y se incubaron durante 16 h. Luego se transfiere una alícuota del sobrenadante y se analiza para determinar la concentración del producto esperado (aldosterona para el CYP11B2; cortisol para el CYP11B1). Las concentraciones de estos esteroides se pueden determinar mediante ensayos de HTRF de CisBio que analizan la aldosterona o el cortisol.

La inhibición de la liberación de los esteroides producidos se puede usar como una medida de la inhibición enzimática respectiva mediante los compuestos de ensayo añadidos durante el ensayo enzimático celular. La inhibición dependiente de la dosis de la actividad enzimática por parte de un compuesto se calcula trazando las concentraciones de inhibidor añadidas (ejes x) frente al nivel medido de esteroide/producto (ejes y). La inhibición se calcula entonces ajustando la siguiente función sigmoidea de 4 parámetros (modelo de Morgan-Mercer-Flodin (MMF)) a los puntos de datos sin procesar utilizando el método de mínimos cuadrados:

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

en donde A es el valor máximo de y, B es el factor de CE_{50} determinado usando XLFit, C es el valor mínimo de y, y D es el valor de pendiente.

El valor máximo A corresponde a la cantidad de esteroide producida en ausencia de un inhibidor, el valor C corresponde a la cantidad de esteroide detectada cuando la enzima está completamente inhibida.

Los valores de CE_{50} para los compuestos reivindicados en la presente memoria se probaron con el sistema de ensayo basado en G402 descrito. La actividad de la enzima Cyp11B2 se probó en presencia de desoxicorticosterona 1 μM y cantidades variables de inhibidores; la actividad de la enzima Cyp11B1 se probó en presencia de desoxicortisol 1 μM y cantidades variables de inhibidores. En lo que sigue, los compuestos 24-28, 31-35, 74 son compuestos de la invención. Los compuestos restantes son solo para fines comparativos.

Ejemplo	CE_{50} de CYP11B2 humano μM	CE_{50} de CYP11B1 humano 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

ES 3 016 782 T3

	Ejemplo	CE ₅₀ de CYP11B2 humano µM	CE ₅₀ de CYP11B1 humano µM
	24	0,007	0,22
5	25	0,005	0,11
	26	0,018	0,57
	27	0,007	0,27
10	28	0,121	0,78
	29	0,260	5,56
	30	0,170	10,22
	31	0,172	>3
15	32	1,293	>10
	33	1,256	>10
	34	0,416	29,22
20	35	0,325	>10
	36	0,071	2,57
	37	0,044	1,59
25	38	0,081	1,50
	39	0,010	0,12
	40	0,015	0,75
	41	0,067	5,56
30	42	0,028	0,16
	43	0,040	1,56
	44	0,005	0,568
35	45	0,087	0,863
	46	0,005	0,298
	47	0,003	0,061
40	48	0,049	0,392
	49	0,271	1,003
	50	0,003	0,024
45	51	0,032	1,872
	52	0,030	0,139
	53	0,008	0,453
50	54	n.d.	3,855
	55	0,682	11,133
	56	0,040	0,587
	57	0,026	0,393
55	59	0,033	0,710
	60	0,685	n.d.
	61	0,508	20,108
60	62	0,177	8,543
	63	0,731	15,994
	64	0,423	12,328
	65	0,315	13,084
65	66	0,710	n.d.

ES 3 016 782 T3

	Ejemplo	CE ₅₀ de CYP11B2 humano µM	CE ₅₀ de CYP11B1 humano µM
	67	0,160	7,675
5	68	0,350	33,719
	69	0,411	3,492
	70	0,202	15,608
10	71	0,081	2,497
	72	0,007	0,101
	73	0,017	0,575
	74	0,286	n.d.
15	75	0,008	0,509
	76	0,023	0,452
	77	0,042	0,223
20	78	0,121	1,145
	79	0,035	0,302
	80	0,043	0,493
25	81	0,172	4,635
	82	0,008	0,020
	83	0,009	0,046
	84	0,034	0,526
30	85	0,003	0,048
	86	0,004	0,108
	87	0,017	1,066
35	88	0,001	0,013
	89	0,014	0,276
	90	0,011	1,497
40	91	0,043	3,068
	92	0,016	0,632
	93	0,023	0,613
45	94	0,023	1,336
	95	0,017	1,781
	96	0,022	1,676
	97	0,006	0,111
50	98	0,011	0,360
	99	0,035	1,117
	100	0,007	0,140
55	101	0,002	0,179
	102	0,014	1,441
	103	0,015	2,927
60	104	0,010	0,094
	105	0,086	2,581
	106	0,020	2,683
	107	0,002	0,044
65	108	0,032	1,110

ES 3 016 782 T3

	Ejemplo	CE ₅₀ de CYP11B2 humano µM	CE ₅₀ de CYP11B1 humano µM
	109	0,078	0,712
5	110	0,006	0,187
	111	0,004	0,081
	112	0,006	0,151
10	113	0,075	1,575
	114	0,008	0,142
	115	0,001	0,014
	116	0,003	0,081
15	117	0,008	0,121
	118	0,004	0,682
	119	0,006	0,075
20	120	0,000	0,008
	121	0,019	1,371
	122	0,009	0,535
25	123	0,062	2,917
	124	0,005	0,138
	125	0,003	0,154
	126	0,007	0,642
30	127	0,012	0,400
	128	0,119	2,286
	129	0,030	0,613
35	130	0,162	10,483
	131	0,003	0,440
	132	0,029	4,800
40	133	0,010	0,837
	134	0,003	0,094
	135	0,006	0,163
45	136	0,047	2,433
	137	0,006	0,872
	138	0,003	0,267
	139	0,018	0,455
50	140	0,114	6,646
	141	0,856	19,889
	142	0,003	0,380
55	143	0,009	0,051
	144	0,004	0,460
	145	0,175	3,779
60	151	0,005	0,090
	152	0,154	4,752
	153	0,375	11,100
	154	0,114	1,427
65	155	0,047	0,589

ES 3 016 782 T3

	Ejemplo	CE ₅₀ de CYP11B2 humano µM	CE ₅₀ de CYP11B1 humano µM
	156	0,155	1,374
5	157	0,463	3,256
	158	0,239	6,429
	159	0,180	7,933
10	160	0,113	0,716
	161	0,001	0,008
	162	0,062	2,853
	163	0,061	2,387
15	164	0,009	0,207
	165	0,013	0,494
	166	0,022	1,206
20	167	0,018	0,898
	168	0,014	0,273
	169	0,035	0,850
25	170	0,015	0,699
	171	0,009	0,420
	172	0,001	0,069
	173	0,031	0,800
30	174	0,033	1,225
	175	0,007	0,688
	176	0,128	n.d.
35	177	0,117	8,464
	178	0,010	0,535
	179	0,012	0,169
40	180	0,033	1,891
	181	0,025	2,320
	182	0,006	0,302
	183	0,004	0,268
45	184	0,227	9,741
	185	0,633	9,289
	186	0,011	0,199
50	187	0,027	0,705
	188	0,014	0,572
	189	0,002	0,093
55	190	0,007	0,442
	191	0,010	0,777
	192	0,029	1,981
60	193	0,022	1,009
	194	0,041	1,704
	195	0,001	0,056
	196	0,008	0,514
65	197	0,004	0,062

ES 3 016 782 T3

	Ejemplo	CE ₅₀ de CYP11B2 humano µM	CE ₅₀ de CYP11B1 humano µM
	198	0,007	0,188
5	199	0,003	0,028
	200	0,001	0,031
	201	0,024	0,436
10	202	0,013	0,170
	203	0,083	4,957
	204	0,020	2,237
	205	0,097	4,025
15	206	0,010	0,237
	207	0,044	2,543
	208	0,059	4,202
20	209	0,162	7,544
	210	0,030	1,344
	211	0,005	0,119
25	212	0,051	4,834
	213	0,041	0,834
	214	0,030	0,104
	216	0,042	0,879
30	217	0,029	1,256
	218	0,029	1,196
	219	0,012	0,557
35	220	0,002	0,040
	222	0,004	1,008
	223	0,036	2,855
40	224	0,006	0,173
	225	0,006	0,691
	226	0,011	1,767
	227	0,004	0,157
45	228	0,009	0,356
	229	0,010	0,656
	230	0,001	0,007
50	231	0,019	0,802
	232	0,001	0,016
	233	0,013	0,219
55	234	0,027	2,258
	235	0,109	4,662
	236	0,003	0,077
60	237	0,008	0,143
	238	0,005	0,513
	239	0,021	0,401
	240	0,250	15,012
65	241	0,007	0,251

Ejemplo	CE ₅₀ de CYP11B2 humano μ M	CE ₅₀ de CYP11B1 humano μ M
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
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

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

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos (por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar internamente, por ejemplo, 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 aerosoles nasales) o por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también puede efectuarse por vía parenteral, tal como por vía intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones para inyección).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Se puede utilizar lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo, como tales adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

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

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

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

- 5 Los adyuvantes adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

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

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

20 Según la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades mediadas por la aldosterona.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de la presente invención también muestran una inhibición variable del CYP 11B 1. Estos compuestos pueden usarse para la inhibición del CYP 11B 1 junto con la inhibición variable del CYP11B2. Dichos compuestos pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de afecciones que muestran una producción/niveles excesivos de cortisol o niveles excesivos de cortisol y aldosterona (por ejemplo, el síndrome de Cushing, pacientes con traumatismos por quemaduras, depresión, trastornos de estrés postraumático, estrés crónico, adenomas corticotróficos, Morbus Cushing).

30 Según la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento o la 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.

Entre las afecciones cardiovasculares se incluyen la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad coronaria, la arritmia, la fibrilación arterial, las lesiones cardíacas, la disminución de la fracción de eyección, la disfunción cardíaca diastólica y sistólica, la necrosis fibrinoide de las arterias coronarias, la insuficiencia cardíaca, la miocardiopatía hipertrófica, alteración de la distensibilidad arterial, alteración del llenado diastólico, isquemia, hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica y vascular, infarto de miocardio, lesiones necróticas miocárdicas, arritmias cardíacas, prevención de la muerte súbita cardíaca, reestenosis, ictus, daño vascular.

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

50 Las afecciones hepáticas incluyen, aunque no de forma limitativa, cirrosis hepática, ascitis hepática, congestión hepática, esteatohepatitis no alcohólica y similares.

Las afecciones vasculares incluyen, aunque no de forma limitativa, enfermedad vascular trombótica (tal como la necrosis fibrinoide mural, extravasación y fragmentación de glóbulos rojos y trombosis luminal y/o mural), arteriopatía proliferativa (tal como células miointimales hinchadas rodeadas de matriz extracelular mucinosa y engrosamiento nodular), aterosclerosis, disminución de la distensibilidad vascular (tal como rigidez, reducción de la distensibilidad ventricular y reducción de la distensibilidad vascular), disfunción endotelial, y similares.

60 Las afecciones inflamatorias incluyen, aunque no de forma limitativa, artritis (por ejemplo, osteoartritis), enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)) y similares.

El dolor incluye, aunque no de forma limitativa, dolor agudo, dolor crónico (por ejemplo, artralgia) y similares.

65 El edema incluye, aunque no de forma limitativa, edema de tejido periférico, congestión hepática, congestión esplénica, ascitis hepática, congestión respiratoria o pulmonar y similares.

Las insulinopatías incluyen, aunque no de forma limitativa, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo I, diabetes mellitus de tipo II, sensibilidad a la glucosa, estado prediabético, síndrome X y similares.

Las enfermedades fibróticas incluyen, aunque no de forma limitativa, fibrosis miocárdica e intrarrenal, fibrosis intersticial renal y fibrosis hepática.

Además, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables tal como se describen en la presente memoria también pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de afecciones cardiovasculares seleccionadas del grupo que consiste en hipertensión, insuficiencia cardíaca (particularmente insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio), hipertrofia ventricular izquierda y accidente cerebrovascular.

En otra realización, la afección cardiovascular es hipertensión.

En otro caso, la afección cardiovascular es insuficiencia cardíaca.

En otro caso, la afección cardiovascular es hipertrofia del ventrículo izquierdo.

En otra realización, la afección cardiovascular es ictus.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de la afección renal.

En otro caso, la afección renal es nefropatía.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus de tipo II.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus de tipo I

La invención se ilustra a continuación mediante ejemplos, que no tienen carácter limitante.

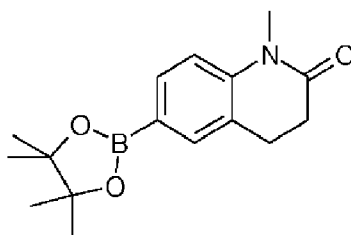
En el caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros se pueden separar mediante los métodos descritos en la presente memoria o mediante métodos conocidos por el experto en la materia, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización.

Ejemplos

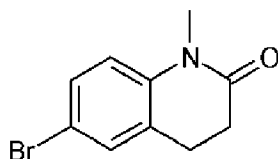
Todos los ejemplos y productos intermedios se prepararon en atmósfera de argón si no se especifica lo contrario.

Producto intermedio A-1

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



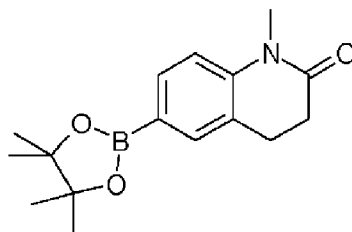
[A] 6-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



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 añadió *tert*-butoxido potásico (4,96 g, 44,2 mmol) por porciones y la mezcla de reacción se agitó 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 alcanzar la temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. Se añadió más MeI (1,25 g,

8,86 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C hasta completar la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en 100 ml de HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 30 % de EtOAc-heptano, dando el compuesto del título (4,23 g, 80 %) en forma de un sólido blanquecino. EM: 240,0, 242,1 (M+H⁺).

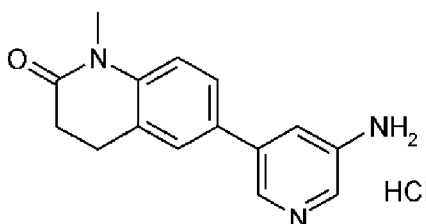
[B] 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



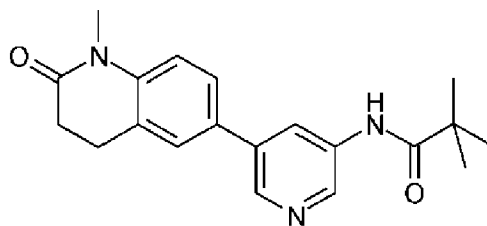
Se cargó un matraz con 6-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (3 g, 12,5 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,81 g, 15,0 mmol), acetato potásico (3,68 g, 37,5 mmol) y dioxano (48 ml). La mezcla se purgó con Ar, después se añadió el complejo de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio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

Producto intermedio A-2

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

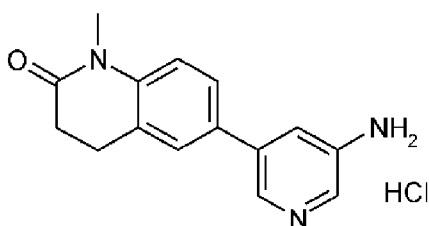


[A] 2,2-dimetil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-propionamida



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). La mezcla de reacción se purgó con Argón; a continuación, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,055 g, 0,078 mmol), seguido de solución acuosa 1 N de Na₂CO₃ (2,33 ml, 2,33 mmol) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (2 x 20 ml). El filtrado resultante se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM, dando el compuesto del título (0,195 g, 74 %) en forma de un sólido blanco. EM: 338,2 (M+H⁺).

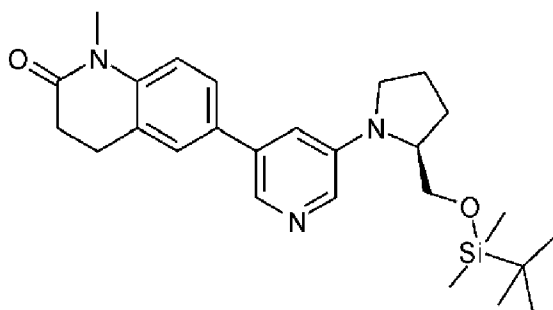
[B] Clorhidrato de 6-(5-amino-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



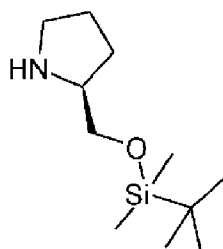
Una suspensión de 2,2-dimetil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-propionamida (0,195 g, 0,578 mmol) en HCl acuoso 1 N (5,78 ml) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el material sólido resultante se trituró en MeOH, se filtró y se volvió a secar al alto vacío, dando el compuesto del título (0,115 g, 69 %) en forma de un sólido blanquecino en forma de sal de HCl. EM: 254,1 (M+H⁺).

Producto intermedio A-3

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

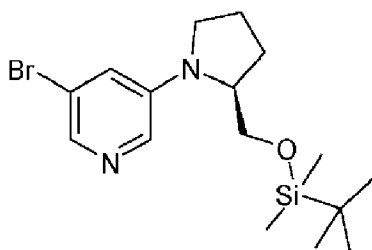


[A] (S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina



A una solución de (S)-pirrolidin-2-il-metanol (0,69 g, 6,82 mmol) en DCM (3 ml) enfriado a 0 °C se añadió TEA (1,38 g, 13,6 mmol) seguido de TBDMS-Cl (1,03 g, 6,82 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en NH₄Cl (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, dando el compuesto del título (1,11 g, 76 %) en forma de un aceite amarillo. EM: 216,2 (M+H⁺).

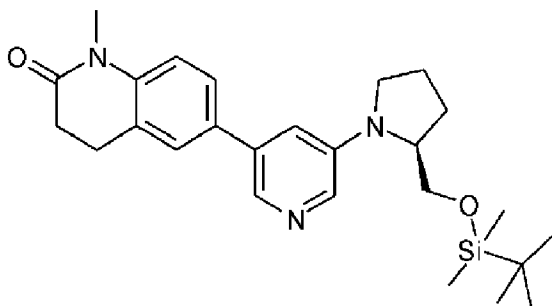
[B] 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridina



A una solución de (S)-2-((*tert*-butil-dimetilsililoxi)metil)pirrolidina (0,455 g, 2,11 mmol) en tolueno (20 ml), se añadió *tris*(dibencilideneacetona)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). La solución se purgó con argón y se calentó a 85 °C durante 10 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron *tert*-butóxido sódico (0,406 g, 4,22 mmol) y 3,5-dibromopiridina (0,5 g, 2,11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla se vertió en solución sat. de NH₄Cl (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera,

se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 5 %, dando el compuesto del título (0,412 g, 53 %) en forma de un aceite amarillo. EM: 371,0, 372,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

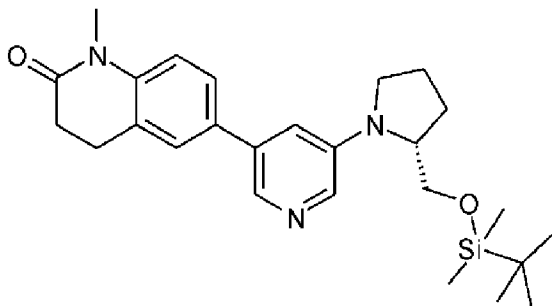
[C] 6-1 5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



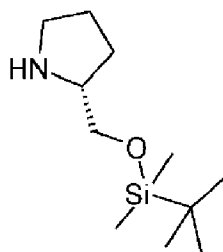
Se cargó un vial de microondas con 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridina (0,091 g, 0,245 mmol), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1, 0,077 g, 0,270 mmol) y DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón; a continuación, se añadió cloruro de *bis*(trifenilfosfin)paladio (II) (0,017 g, 0,025 mmol), seguido de una solución acuosa de Na_2CO_3 1 N (0,980 ml, 0,980 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en solución ac. de NaHCO_3 (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM, dando el compuesto del título (0,1 g, 90 %) en forma de un sólido blanco. EM: 452,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Producto intermedio A-4

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

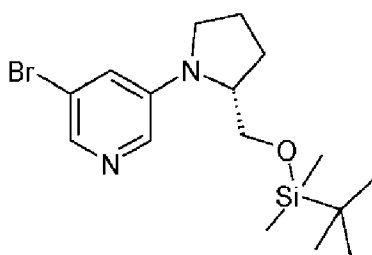


[A] (R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina



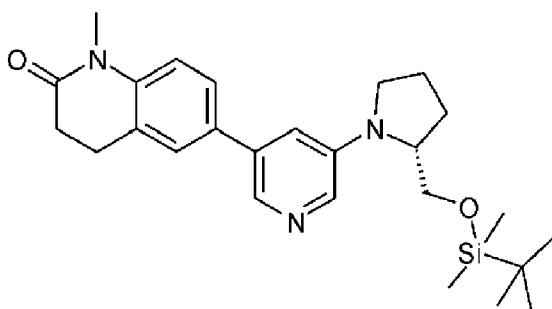
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-3 [A], se hizo reaccionar (R)-pirrolidin-2-il-metanol con TBDMS-Cl en presencia de TEA, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. EM: 216,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-3 [B], se hizo reaccionar (R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina con 3,5-dibromopiridina en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, *rac*-BINAP y *tert*-butóxido de sodio, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. EM: 371,0, 372,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

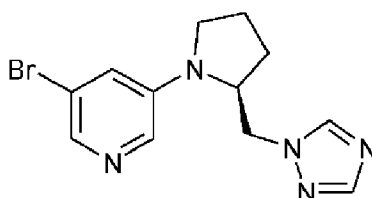
[C] 6-{5-[(R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



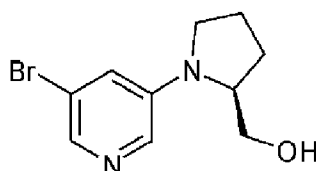
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-3 [C], se ha acoplado 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1) a 3-bromo-5-[(R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridina,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

Producto intermedio A-5

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

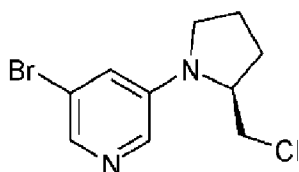


[A] [(S)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-il]-metanol



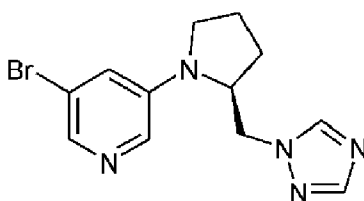
A una disolución de 3-bromo-5-((S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il)-piridina (intermedio A-3 [B], 0,1 g, 0,269 mmol) en MeOH (2 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (0,202 ml, 0,808 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se diluyó con DCM, se vertió en solución ac. de NaHCO_3 (10 ml) y se extrajo con DCM (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó, dando el compuesto del título (0,060 g, 87 %) en forma de un aceite amarillo. EM: 257,0, 259,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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



A una solución de (S)-1-(5-bromopiridin-3-il)pirrolidin-2-ilmetanol (0,060 g, 0,233 mmol) en DCM (1 ml) enfriado a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,112 g, 0,932 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se vertió en solución ac. de NaHCO₃ (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, dando el compuesto del título (0,055 g, 86 %) en forma de un aceite naranja. EM: 275,0, 277,0 (M+H⁺).

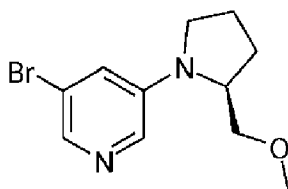
[C] 3-bromo-5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-piridina



A una solución de NaH (0,011 g, 0,272 mmol) en DMF (1 ml), se añadió 1H-1,2,4-triazol (0,016 g, 0,236 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 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 a 80 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se vertió en solución ac. de NaHCO₃ (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, dando el compuesto del título (0,04 g, 72 %) en forma de un aceite amarillo. EM: 308,0, 310,0 (M+H⁺).

Producto intermedio A-6

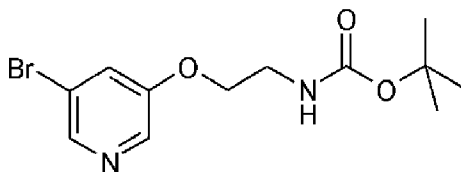
3-bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridina



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto 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, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. EM: 271,1, 273,1 (M+H⁺).

Producto intermedio A-7

Éster *tert*-butilico de ácido [2-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-etil]-carbámico

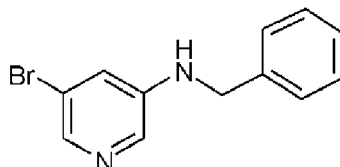


A una solución de 5-bromopiridin-3-ol (0,5 g, 2,87 mmol) en THF (30 ml) enfriado a 0 °C se añadieron trifenilfosfina (0,829 g, 3,16 mmol) y 2-hidroxietilcarbamato de *tert*-butilo (0,51 g, 3,16 mmol) en THF (5 ml) seguido de di-(4-clorobencil)azodicarboxilato (1,16 g, 3,16 mmol), añadido por partes, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se vertió en solución ac. de NaHCO₃ (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se suspendió en éter dietílico (50 ml) y se dejó reposar en el

frigorífico durante 2 h. Después de este tiempo, el precipitado sólido se separó por filtración y el filtrado resultante se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 30 % de EtOAc-heptano, dando el compuesto del título (0,57 g, 63 %) en forma de un sólido blanco. EM: 317,0 y 319,0 ($M+H^+$).

Producto intermedio A-8

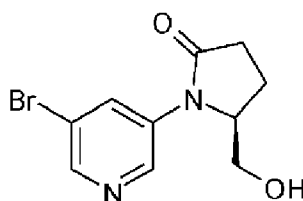
Bencil-(5-bromo-piridin-3-il)-amina



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-3 [B], se hizo reaccionar bencilamina con 3,5-dibromopiridina en presencia de $Pd_2(dba)_3$, *rac*-BINAP y *tert*-butoxido de sodio, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. EM: 262,9, 264,9 ($M+H^+$).

Producto intermedio A-9

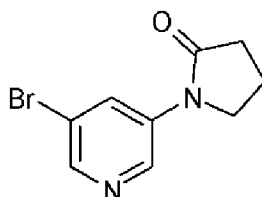
(S)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-5-hidroximetil-pirrolidin-2-ona



En un tubo sellado, se combinaron 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 potásico (0,583 g, 4,22 mmol) y *N,N'*-dimetiletilendiamina (0,037 g, 0,042 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de Dicalite y se lavó con DCM. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 10 %, dando el compuesto del título (0,140 g, 25 %) en forma de un aceite amarillo claro. EM: 271,1, 273,1 ($M+H^+$).

Producto intermedio A-10

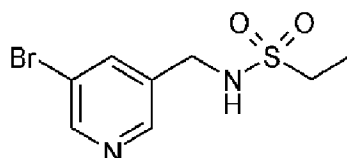
1-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-9, se ha acoplado pirrolidin-2-ona con 3,5-dibromopiridina, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. EM: 241,0, 243,0 ($M+H^+$).

Producto intermedio A-11

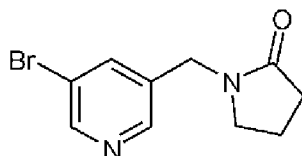
(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico



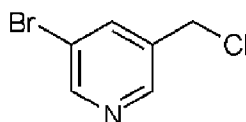
Se cargó un matraz con 5-bromonicotinaldehído (2,55 g, 13,7 mmol), etanosulfonamida (2,99 g, 27,4 mmol) y tolueno (250 ml), luego se añadió gota a gota isopropóxido de titanio (5,84 g, 20,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 115 °C durante la noche y después se concentró al vacío. El residuo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

Producto intermedio A-12

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

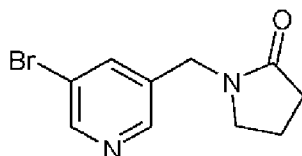


[A] 3-bromo-5-clorometil-piridina



A una solución de (5-bromopiridin-3-il)metanol (3 g, 16,0 mmol) en DCM (15 ml) enfriada hasta 0 °C se añadió cloruro de tionilo (7,59 g, 63,8 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió sobre hielo/agua (20 ml), se basificó con NaOH concentrado (8 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 40 % de EtOAc-heptano, dando el compuesto del título (3,08 g, 93 %) en forma de un sólido blanco. EM: 206,0, 207,9 (M+H⁺).

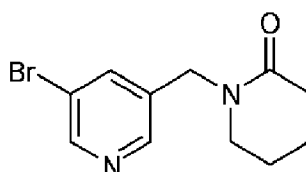
[B] 1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-ona



A una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,044 g, 1,09 mmol) en DMF (2 ml) se añadió pirrolidin-2-ona (0,081 g, 0,945 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después, se añadió 3-bromo-5-clorometil-piridina (0,15 g, 0,727 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH-DCM, dando el compuesto del título (0,217 g, 87 %) en forma de un sólido blanco. EM: 251,1, 257,1 (M+H⁺).

Producto intermedio A-13

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

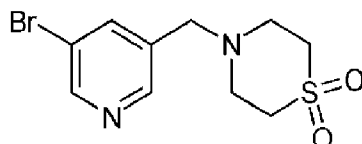


De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los productos intermedios A-12 [B], se hizo reaccionar piperidin-2-ona con 3-bromo-5-clorometil-piridina (producto intermedio A-12 [A]) en presencia de NaH, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. EM: 269,2, 271,2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

5 Producto intermedio A-14

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

10

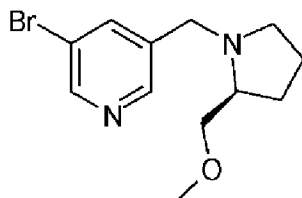


15 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los productos intermedios A-12 [B], se hizo reaccionar 1,1,-dióxido de tiomorfolina con 3-bromo-5-clorometil-piridina (producto intermedio A-12 [A]) en presencia de NaH, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM: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

20 Producto intermedio A-15

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

25



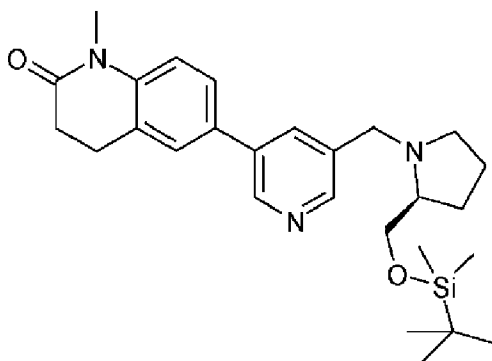
30

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

35 Producto 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

40

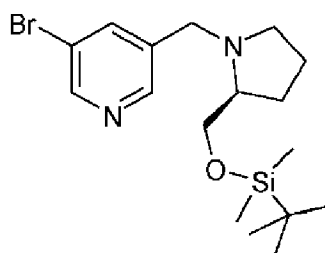


45

50

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

55

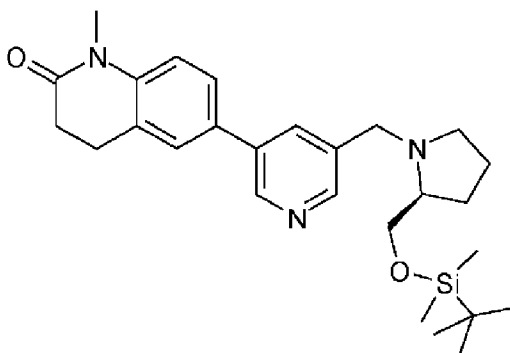


60

65

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

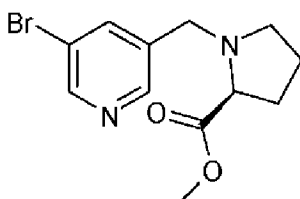
[B] 6-{5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



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

Producto intermedio A-17

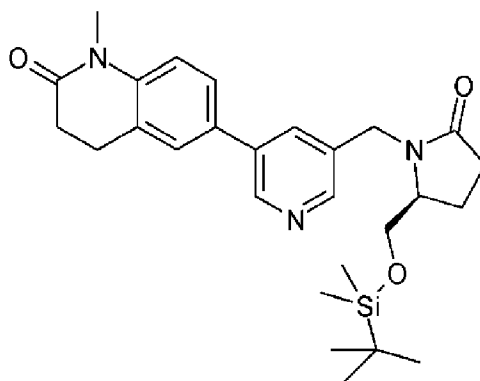
Éster metílico del ácido (S)-1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



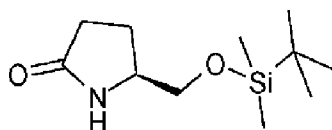
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los productos intermedios A-12 [B], se hizo reaccionar éster metílico de ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico con 3-bromo-5-clorometilpiridina (producto intermedio A-12 [A]) en presencia de NaH, dando el compuesto del título en forma de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

Producto intermedio A-18

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

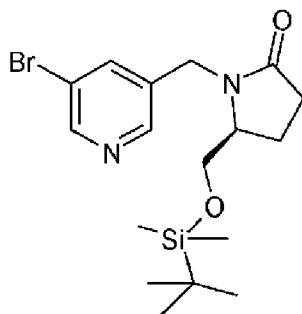


[A] (S)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ona



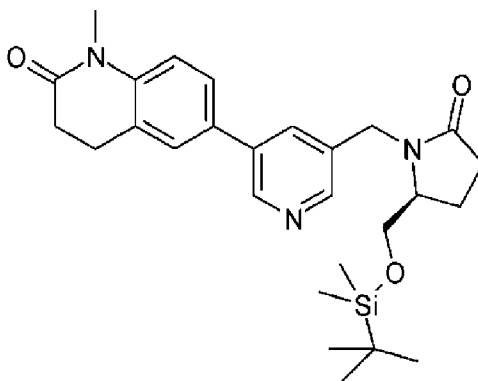
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-3 [A], se hizo reaccionar (S)-5-hidroximetil-pirrolidin-2-ona con TBDMS-Cl en presencia de TEA, dando el compuesto del título en forma de un líquido incoloro. EM: 230,3 (M+H⁺).

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



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

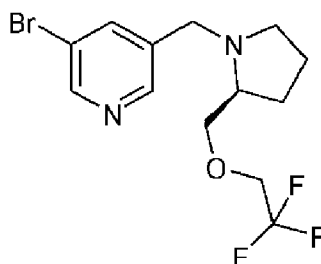
[C] 6-{5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



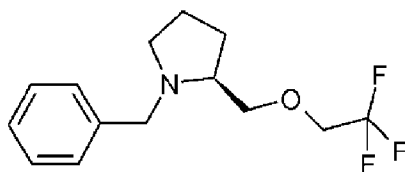
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-3 [C], se ha acoplado 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1) con (S)-1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-5-(*tert*-butildimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ona, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo. EM: 480,3 (M+H⁺).

Producto intermedio A-19

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

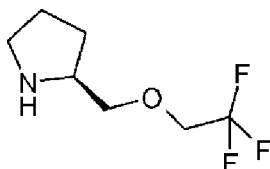


[A] (S)-1-bencil-2-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-pirrolidina



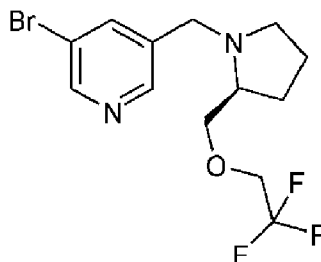
A una suspensión de hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 0,314 g, 7,84 mmol) en THF (20 ml) se añadió (S)-(1-bencil-pirrolidin-2-il)-metanol (1,0 g, 5,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación, se añadió metanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,4 g, 7,84 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH (1 % de NH₄OH)-DCM, dando el compuesto del título (0,706 g, 37 %) en forma de un líquido amarillo claro. EM: 274,3 (M+H⁺).

[B] (S)-2-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-pirrolidina



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

[C] 3-bromo-5-[(S)-2-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-piridina



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

Producto intermedio A-20

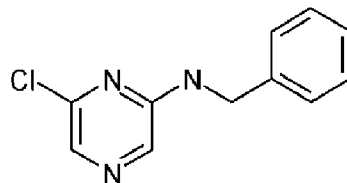
2-(6-cloro-pirazin-2-ilamino)-etanol



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

Producto intermedio A-21

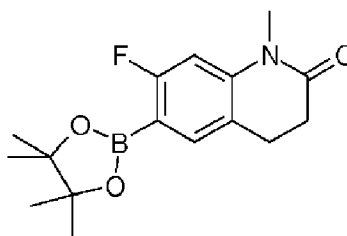
Bencil-(6-cloro-pirazin-2-il)-amina



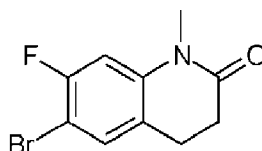
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los productos intermedios A-20, se hizo reaccionar bencilamina con 2,6-dicloropirazina en presencia de base de Hunig, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla clara. EM: 220,1 ($M+H^+$).

Producto 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

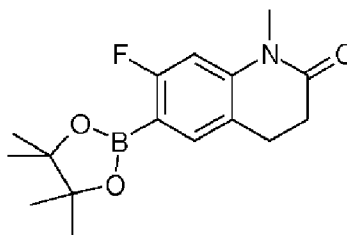


[A] 6-bromo-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



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

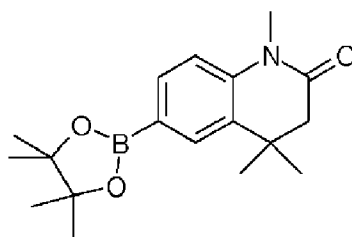
[B] 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los productos intermedios A-1 [B], se hizo reaccionar 6-bromo-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de acetato de potasio y $PdCl_2(DPPF)-CH_2Cl_2$, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM: 306,1 ($M+H^+$).

Producto intermedio A-23

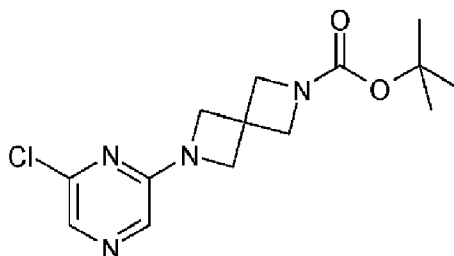
1,4,4-trimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los productos intermedios A-1 [B], se hizo reaccionar 6-bromo-1,4,4-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona con 4,4,4',4',5,5',5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de acetato de potasio y $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. EM: 316,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Producto intermedio A-24

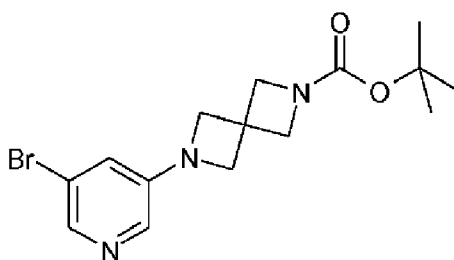
Éster *terc*-butílico de ácido 6-(6-cloro-pirazin-2-il)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-20, se hizo reaccionar éster *terc*-butílico de ácido 2,6-diaza-espiro[3.3]heptan-2-carboxílico con 2,6-dicloropirazina en presencia de base de Hunig, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Producto intermedio A-25

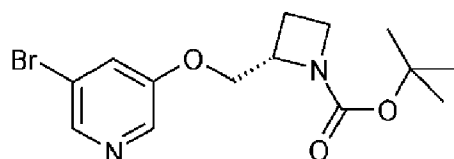
Éster *terc*-butílico de ácido 6-(5-bromo-piridin-3-il)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-3 [B], se hizo reaccionar éster *terc*-butílico de ácido 2,6-diaza-espiro[3.3]heptan-2-carboxílico con 3,5-dibromopiridina en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, *rac*-BINAP y *terc*-butóxido de sodio, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Producto intermedio A-26

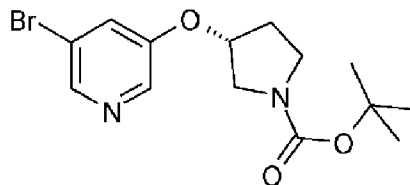
Éster *terc*-butílico de ácido (S)-2-(5-bromo-piridin-3-iloximetil)-azetidin-1-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-7, se hizo reaccionar 5-bromopiridin-3-ol con éster *terc*-butílico de ácido (S)-2-hidroximetil-azetidin-1-carboxílico en presencia de *di*-(4-clorobenzil)azodicarboxilato y trifenilfosfina, dando el compuesto del título en forma de sólido incoloro amorfo. EM: 343,1 y 345,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Producto intermedio A-27

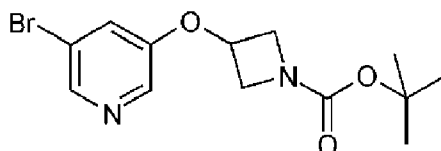
Éster *terc*-butílico de ácido (R)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico



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

Producto intermedio A-28

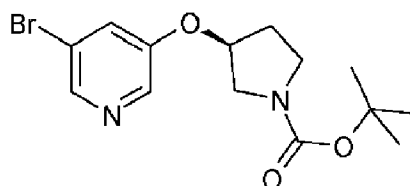
Éster *terc*-butílico de ácido 3-(5-bromopiridin-3-iloxi)-azetidin-1-carboxílico



A una solución de 5-bromopiridin-3-ol (0,285 g, 1,64 mmol) en DMF (2,5 ml), se añadió K₂CO₃ (0,453 g, 3,28 mmol), seguido de éster *terc*-butílico de ácido 3-bromo-azetidin-1-carboxílico (0,425 g, 1,8 mmol) en DMF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se vertió en solución sat. de NaHCO₃ (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano del 0 al 50 %, dando el compuesto del título (0,539 g, 100 %) en forma de un sólido cristalino incoloro. EM: 329,1 (M+H⁺).

Producto intermedio A-29

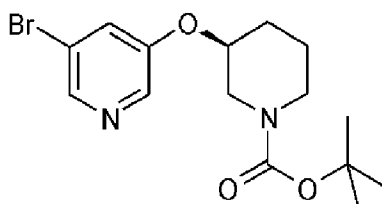
Éster *terc*-butílico de ácido (S)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico



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

Producto intermedio A-30

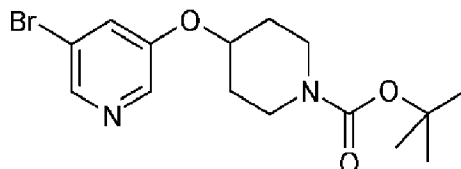
Éster *terc*-butílico de ácido (S)-3-(5-bromopiridin-3-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



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

Producto intermedio A-31

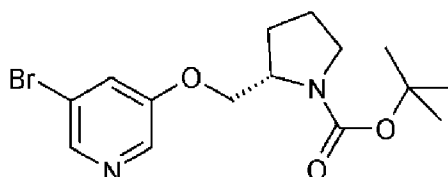
Éster *tert*-butilico de ácido 4-(5-bromopiridin-3-iloxi)-piperidin-1-carboxílico



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

Producto intermedio A-32

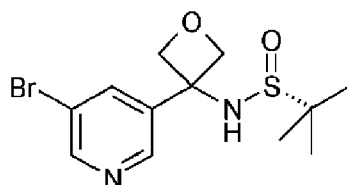
Éster *tert*-butilico de ácido (S)-2-((5-bromopiridin-3-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxílico



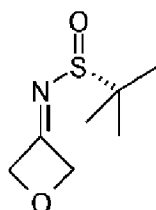
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-7, se hizo reaccionar 5-bromopiridin-3-ol con éster *tert*-butilico de ácido (S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico en presencia de *di*-(4-clorobenzil)azodicarboxilato y trifenilfosfina, dando el compuesto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

Producto intermedio A-33

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



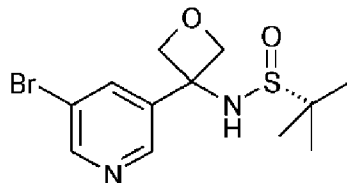
[A] (R)-2-metil-N-(oxetan-3-iliden)-propan-2-sulfinamida



A una solución de Ti(OEt)₄ (2,02 g, 7,53 mmol) en THF (20 ml), se añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,854 g, 7,05 mmol) seguida de oxetan-3-ona (0,493 g, 6,84 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se añadió lentamente una solución saturada de salmuera (20 ml) con agitación. Después de 15 minutos, la mezcla se filtró a través de un tapón de Dicalite y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se

purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano del 0 al 40 %, dando el compuesto del título (0,242 g, 20 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 176,2 (M+H⁺).

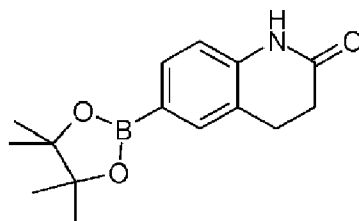
[B] (R)-N-(3-(5-bromopiridin-3-il)oxetan-3-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



A una solución de 3-bromo-5-yodopiridina (0,14 g, 0,493 mmol) en THF (2 ml) enfriada hasta -78 °C, se añadió nBuLi (462 µl, 0,74 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min, después se añadió gota a gota (R)-2-metil-N-(oxetan-3-iliden)-propan-2-sulfinamida (0,1 g, 0,567 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min y después se dejó calentar hasta TA. La mezcla se enfrió rápidamente con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano del 0 al 100 %, dando el compuesto del título (0,096 g, 58 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 333,0 y 335,1 (M+H⁺).

Producto intermedio A-34

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

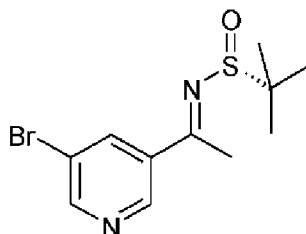


De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los productos intermedios A-1 [B], se hizo reaccionar 6-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de acetato de potasio y PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂ dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: 274,4 (M+H⁺).

Producto intermedio A-35

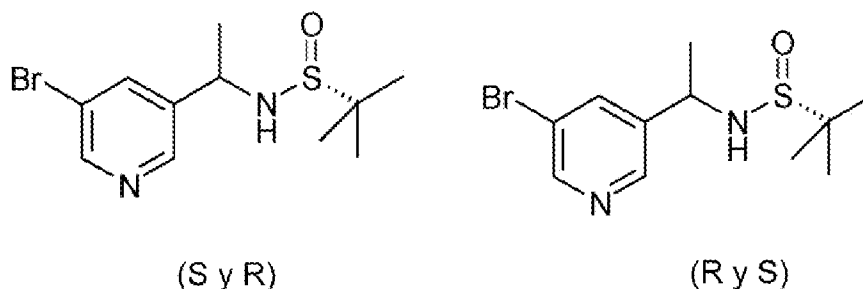
[(S y R)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-metil-propan-2-sulfinico

[A] (R, E)-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



A una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)etanona (1,01 g, 5,04 mmol) en DCM (20 ml), se añadió (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,555 g, 4,58 mmol) seguida de Ti(OEt)₄ (1,23 g, 4,58 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante la noche. Tras enfriar, se retiró al vacío el disolvente y el residuo se suspendió en EtOAc (80 ml). Esta solución se agitó vigorosamente mientras se añadía lentamente una solución saturada de salmuera (20 ml). Después de 15 minutos, la mezcla se filtró a través de un tapón de Dicalite y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano del 0 al 50 %, dando el compuesto del título (0,964 g, 69 %) en forma de un aceite amarillo. EM: 303,1 y 305,0 (M+H⁺).

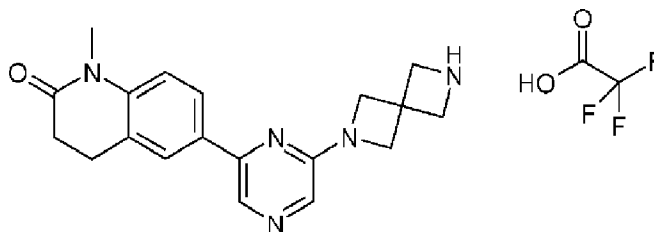
[B] [(S y R)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico



A una solución de (R, E)-*N*-(1-(5-bromopiridin-3-il)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfonamida (0,3 g, 0,989 mmol) en MeOH (20 ml) enfriada hasta 0 °C con un baño de hielo, se añadió NaBH₄ (0,075 g, 1,98 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min y después a temperatura ambiente durante otros 30 min. La mezcla se enfrió rápidamente con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml), el disolvente orgánico se evaporó y la solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, dando el compuesto del título (0,293 g, 97 %) en forma de un sólido incoloro en forma de una mezcla 2:1 de ambos diastereoisómeros. EM: 305,0 y 307,1 (M+H⁺).

Producto intermedio A-36

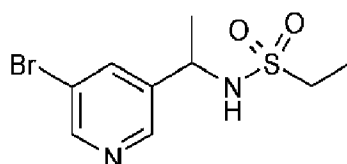
2,2,2-trifluoroacetato de 6-(6-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)pirazin-2-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona



A una solución de éster *terc*-butilico de ácido 6-[6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirazin-2-il]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxílico (ejemplo 28, 0,231 g, 0,53 mmol) en DCM (3 ml), se añadió TFA (0,605 g, 5,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó varias veces con tolueno y después el residuo se purificó por HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX, eluyendo con un gradiente de MeOH-H₂O del 20 al 98 % (TEA al 0,05 %), dando el compuesto del título (0,203 g, 99 %) en forma de un sólido amarillo (sal de TFA). EM: 336,3 (M+H⁺).

Producto intermedio A-37

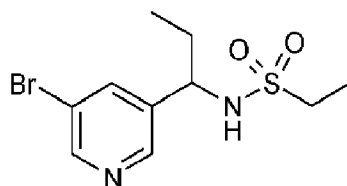
(rac)-*N*-(1-(5-bromopiridin-3-il) etil)etanosulfonamida



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

Producto intermedio A-38

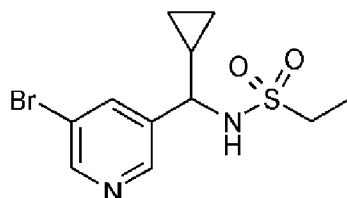
(rac)-*N*-(1-(5-bromopiridin-3-il)propil)etanosulfonamida



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

Producto intermedio A-39

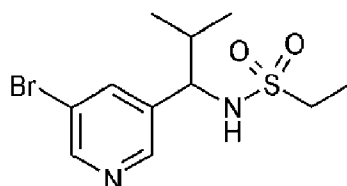
(rac)-N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida



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

Producto intermedio A-40

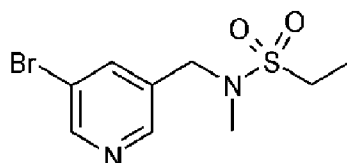
(rac)-N(1-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropil)etanosulfonamida



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

Producto intermedio A-41

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

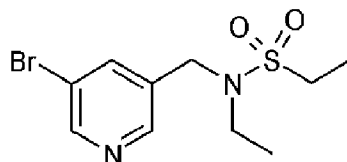


A una solución de ácido etanosulfónico (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida (producto intermedio A-11, 0,21 g, 0,752 mmol) en DMF (6 ml) enfriada hasta 0 °C con un baño de hielo, se añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,039 g, 0,98 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación, se añadió MeI (0,136 g, 0,96 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante otros 15 minutos antes de inactivarse con amoníaco acuoso (2 ml). La mezcla se

diluyó adicionalmente con salmuera y después se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, dando el compuesto del título (0,209 g, 85 %) en forma de un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. EM: 293,1 y 295,1 (M+H⁺).

5 Producto intermedio A-42

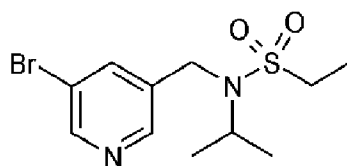
N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-*N*-etiletansulfonamida



A una solución de ácido etanosulfónico (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida (intermedio A-11, 0,051 g, 0,182 mmol) en DMF (3 ml) enfriada hasta 0 °C con un baño de hielo, se añadió 60 % de NaH en aceite mineral (0,011 g, 0,274 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después, se añadió yodoetano (0,045 g, 0,292 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h antes de inactivarse con agua (5 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, dando el compuesto del título (0,051 g, 82 %) en forma de un aceite de color naranja que se usó sin purificación adicional. EM: 307,1 y 309,2 (M+H⁺).

25 Producto intermedio A-43

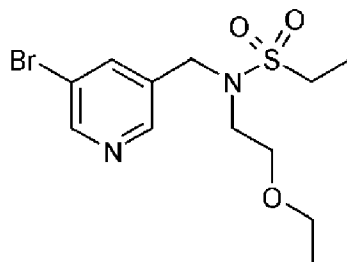
N-((5-bromopiridin-3-il) metil)-*N*-isopropiletanosulfonamida



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

40 Producto intermedio A-44

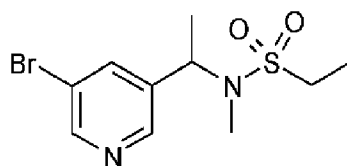
N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-*N*-2-etoxietiletansulfonamida



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

60 Producto intermedio A-45

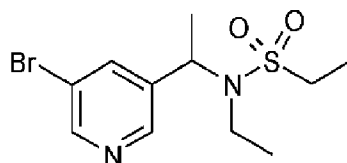
(rac)-*N*-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)-*N*-metiletansulfonamida



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

Producto intermedio A-46

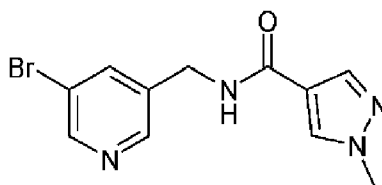
(rac)-*N*-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)-*N*-etiletanosulfonamida



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

Producto intermedio A-47

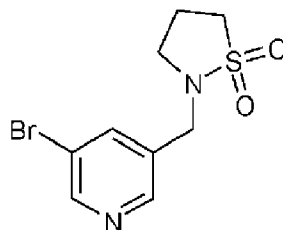
(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 1-metil-1H pirazol-4-carboxílico



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

Producto intermedio A-48

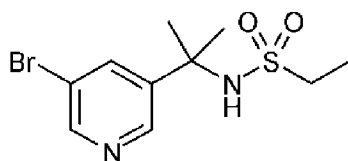
1,1-dióxido de 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-isotiazolidina



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

Producto intermedio A-49

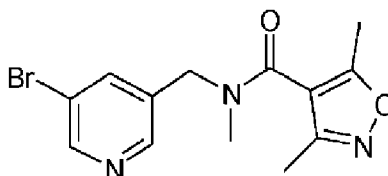
N-(2-(5-bromopiridin-3-il)propan-2-il) etanosulfonamida



Se cargó un matraz con 1-(5-bromopiridin-3-il)etanona (0,5 g, 2,5 mmol), etanosulfonamida (0,341 g, 3,12 mmol) y tolueno (25 ml), después se añadió gota a gota *tetra*-isopropóxido de titanio (1,42 g, 5 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante la noche y después se concentró al vacío, dando el producto intermedio imina (0,73 g) en forma de un aceite pardo claro. Una parte de este producto intermedio de imina (0,4 g) se disolvió en THF (10 ml) y la mezcla se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter (1,14 ml, 3,43 mmol) a esta temperatura y la mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 3 h. Después se dejó calentar hasta 0 °C antes de ser inactivada con una solución saturada de NH₄Cl (10 ml). La suspensión resultante se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 5 %, dando el compuesto del título (0,1 g, 17 %) en forma de un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. EM: 307,1 y 309,1 (M+H⁺).

Producto intermedio A-50

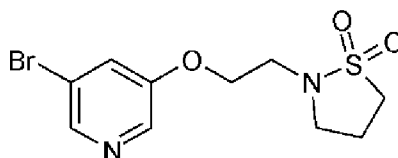
N((5-bromopiridin-3-il)metil)-N,3,5-trimetilisoxazol-4-carboxamida



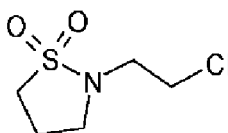
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-41, se hizo reaccionar (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-metil-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico (preparada en forma de un se describe para la preparación del producto intermedio A-47) con MeI en presencia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

Producto intermedio A-51

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

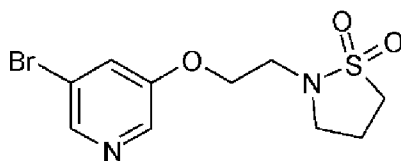


[A] 2-(2-cloro-etil)-isotiazolidin-1,1-dióxido



A una solución de 2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-etanol (0,14 g, 0,847 mmol) en DCM (4 ml), se añadió SOCl₂ (0,151 g, 1,27 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se vertió en una solución sat. de NaHCO₃ (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, dando el compuesto del título (0,046 g, 30 %) en forma de un aceite naranja que se usó sin purificación adicional. EM: 184,1 (M+H⁺).

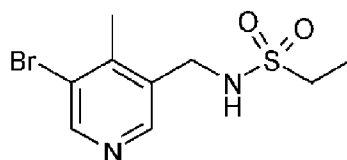
[B] 3-bromo-5-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-etoxi]-piridina



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 añadió K_2CO_3 (0,064 g, 0,46 mmol), seguido de KI (0,008 g, 0,046 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se vertió en una solución sat. de $NaHCO_3$ (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 5 %, dando el compuesto del título (0,015 g, 20 %) en forma de un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. EM: 321,3 y 323,2 ($M+H^+$).

Producto intermedio A-52

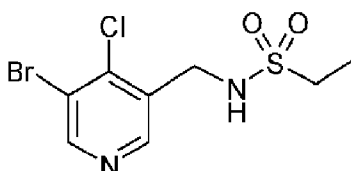
N-((5-bromo-4-metilpiridin-3-il)metil)etanosulfonamida



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-11, el 5-bromo-4-metil-piridin-3-carbaldehído se ha hecho reaccionar primero con etanosulfonamida, seguido de la reducción de la imina así formada con $NaBH_4$ en MeOH, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. EM: 293,1 y 295,3 ($M+H^+$).

Producto intermedio A-53

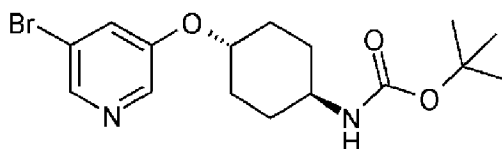
N-((5-bromo-4-cloropiridin-3-il)metil)etanosulfonamida



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-11, el 5-bromo-4-cloro-piridin-3-carbaldehído se ha hecho reaccionar primero con etanosulfonamida, seguido de la reducción de la imina así formada con $NaBH_4$ en MeOH, dando el compuesto del título en forma de un sólido naranja claro. EM: 313,2 y 315,1 ($M+H^+$).

Producto intermedio A-54

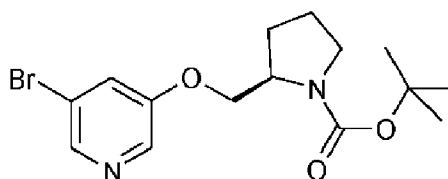
(*trans*)-4-(5-bromopiridin-3-iloxi)ciclohexilcarbamato *tert*-butílico



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

Producto intermedio A-55

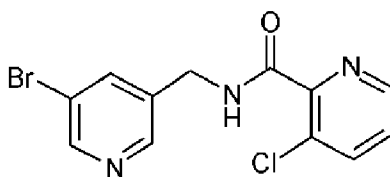
Éster *tert*-butílico de ácido (R)-2-((5-bromopiridin-3-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxílico



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

Producto intermedio A-56

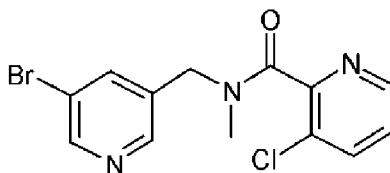
N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-3-cloropicolinamida



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 en forma de un sólido blanquecino. EM: 326,2 y 328,2 (M+H⁺).

Producto intermedio A-57

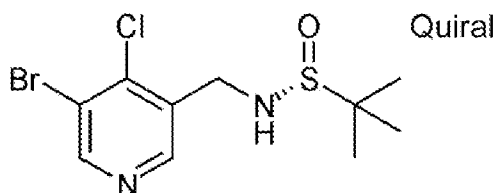
N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-3-cloro-*N*-metilpicolinamida



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

Producto intermedio A-58

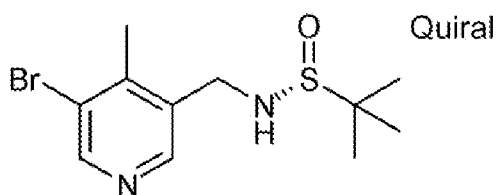
(R)-*N*-((5-bromo-4-cloropiridin-3-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida



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

Producto intermedio A-59

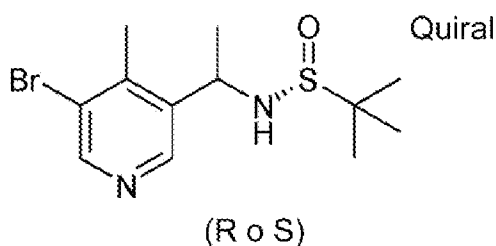
(5-bromo-4-metil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico



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

15 Producto intermedio A-60

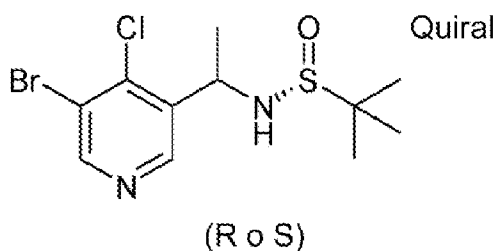
[(R o S)-1-(5-bromo-4-metil-piridin-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico



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

35 Producto intermedio A-61

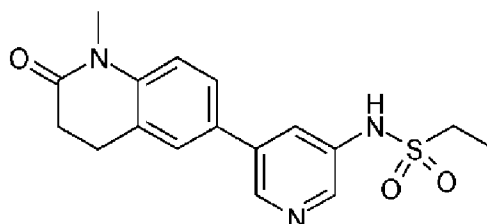
[(R o S)-1-(5-bromo-4-cloro-piridin-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico



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

55 A continuación, los compuestos de los ejemplos 24-28, 31-35, 74 son compuestos de la invención. Los compuestos restantes son solo para fines comparativos.

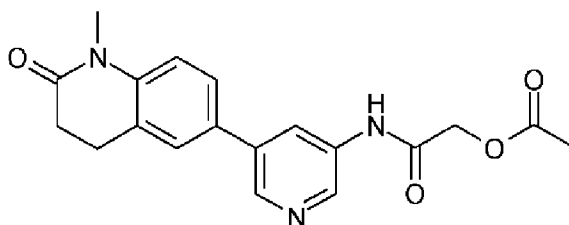
60 Ejemplo 1 [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-amida de ácido etanosulfónico



A una solución de 6-(5-amino-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-2, 0,02 g, 0,079 mmol) en DCM (0,5 ml), se añadió trietilamina (0,024 g, 0,237 mmol) seguida de cloruro de etanosulfonilo (0,01 g, 0,079 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM, se vertió en agua (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 10 %, dando el compuesto del título (0,007 g, 23 %) en forma de un sólido pardo. EM: 346,0 (M+H⁺).

Ejemplo 2

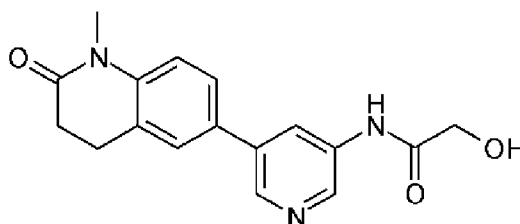
Éster [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilcarbamoi]l-metilico de ácido acético



A una solución de clorhidrato de 6-(5-amino-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-2, 0,045 g, 0,155 mmol) en DCM (1,5 ml), se 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 la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM y se vertió en solución ac. de NaHCO₃ (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 5 %, dando el compuesto del título (0,025 g, 46 %) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: 354,2 (M+H⁺).

Ejemplo 3

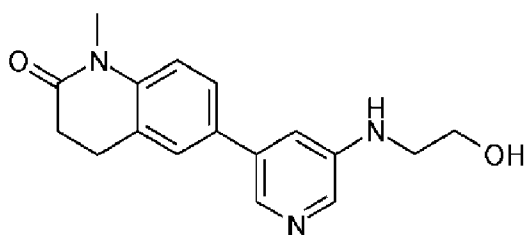
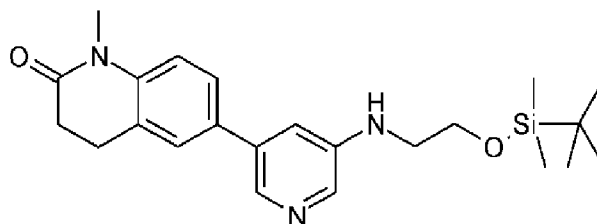
2-hidroxi-*N*-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-acetamida



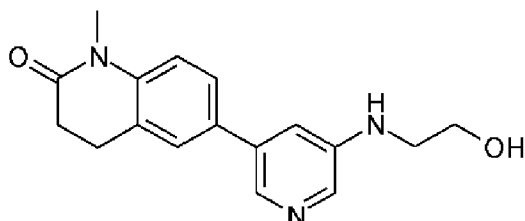
A una solución de éster [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilcarbamoi]l-metilico de ácido acético (ejemplo 2, 0,025 g, 0,071 mmol) en MeOH (1 ml), se añadió una solución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (0,354 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La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

Ejemplo 4

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

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

A una solución de clorhidrato de 6-[5-amino-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-2, 0,062 g, 0,214 mmol) en MeOH (1,5 ml), se añadió AcOH (0,154 g, 2,57 mmol), seguido de 2-(*tert*-butildimetilsiloxy)acetaldehído (0,039 g, 0,225 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió NaBH₃CN (0,027 g, 0,428 mmol) en THF (0,6 ml) a la mezcla de reacción y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se vertió en solución ac. de NaHCO₃ (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 5 %, dando el compuesto del título (0,06 g, 68 %) en forma de un sólido amarillo. EM: 412,3 (M+H⁺).

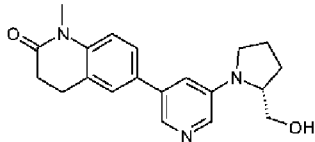
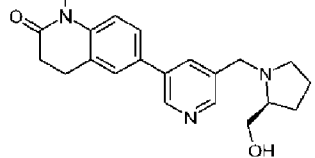
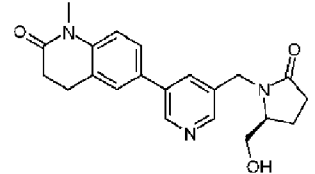
[B] 6-[5-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

A una solución de 6-[5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-etilamino]-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (0,06 g, 0,146 mmol) en MeOH (2,5 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (0,255 ml, 1,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con solución ac. de NaHCO₃ (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 2 % de MeOH (1 % de NH₄OH)-DCM, dando el compuesto del título (0,01 g, 22 %) en forma de un sólido blanquecino. EM: 298,3 (M+H⁺).

Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 1 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 4 [B] utilizando materiales de partida adecuados

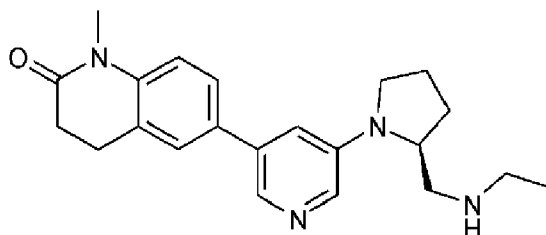
Tabla 1

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-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	6-[5-[(S)-2-(<i>tert</i> -butildimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (producto intermedio A-3)	Sólido amarillo claro	338,2

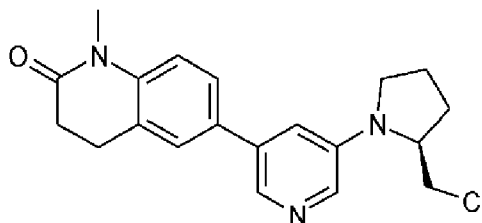
Ej.	Nombre y estructura	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
6	6-[5-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	6-[5-[(R)-2-(<i>tert</i> -butildimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (producto intermedio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

Ejemplo 9

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

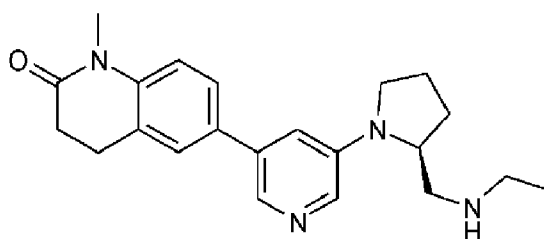


[A] 6-[5-((S)-2-clorometil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



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

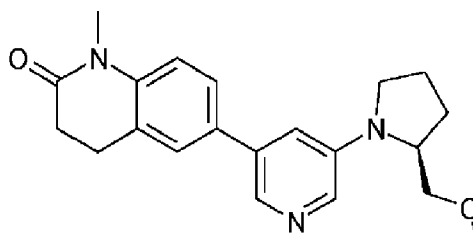
[B] 6-[5-((S)-2-etilaminometil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



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-1*H*-quinolin-2-ona (0,066 g, 0,185 mmol) en CH₃CN (2,5 ml) se mezcló con K₂CO₃ (0,064 g, 0,464 mmol), TEA (0,188 g, 1,85 mmol), yoduro sódico (0,028 g, 0,185 mmol) y clorhidrato de etanamina (0,151 g, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego hasta 80 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se vertió en solución ac. de NaHCO₃ (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH (1 % de NH₄OH)-DCM del 0 al 15 %, dando el compuesto del título (0,02 g, 30 %) en forma de 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-1*H*-quinolin-2-ona

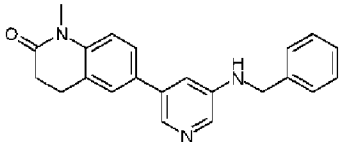
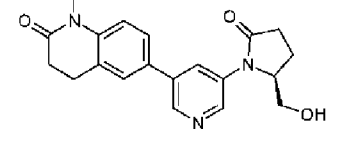
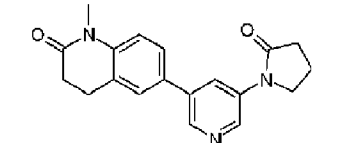
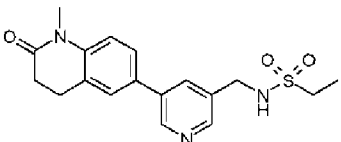
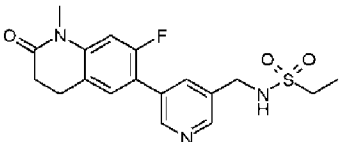
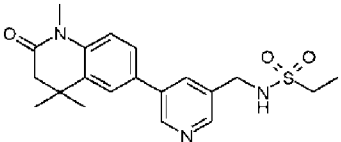


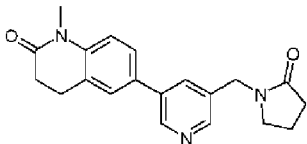
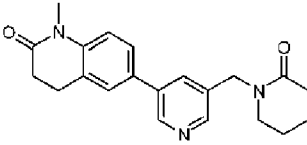
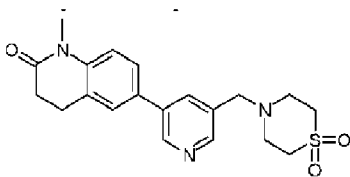
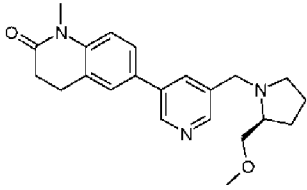
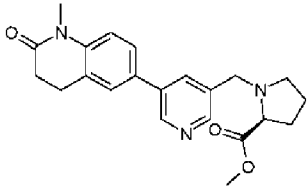
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-3 [C], se ha acoplado 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1) con 3-bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridina (producto intermedio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

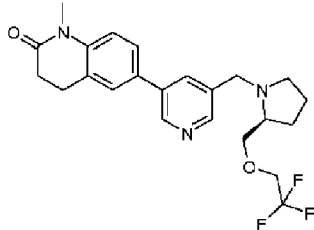
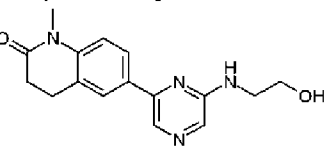
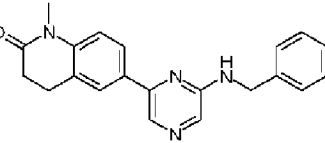
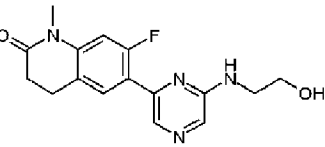
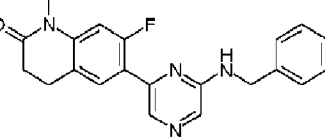
Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 2 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-3 [C], utilizando los materiales de partida adecuados.

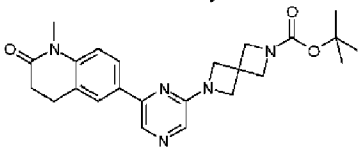
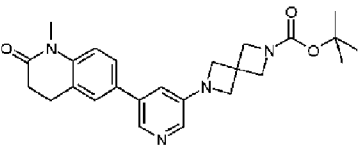
Tabla 2

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-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona	3-bromo-5-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-piridina (producto intermedio A-5) 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 (producto intermedio A-1)	Espuma de color pardo claro	389,1

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
5 12	6-(5-bencilamino-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	Bencil-(5-bromo-piridin-3-il)-amina (producto intermedio A-8) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1)	Sólido blanco	344,1
15 13	6-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	(S)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-5-hidroximetil-pirrolidin-2-ona (producto intermedio A-9) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1)	Espuma blanca y amarilla	352,3
25 14	1-metil-6-[5-(2-oxopirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	1-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona (producto intermedio A-10) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1)	Sólido blanco	322,1
35 15	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (producto intermedio A-11) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1)	Espuma blanca	360,1
45 16	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (producto intermedio A-11) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (producto intermedio A-22)	Sólido blanco	378,2
55 17	[5-(1,4,4-trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (producto 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 (producto intermedio A-23)	Sólido blanquecino	388,1

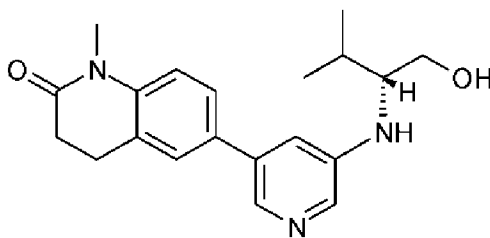
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
18	1-metil-6-[5-(2-oxopirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-ona (producto intermedio A-12) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1)	Espuma de color pardo	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 (producto 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 (producto 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 (producto 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 (producto 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 (producto 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 (producto intermedio A-1)	Aceite incoloro	366,3
22	Éster metílico de ácido (S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-2-carboxílico 	Éster metílico de ácido (S)-1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico (producto intermedio A-17) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1)	Aceite de color pardo	380,3

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

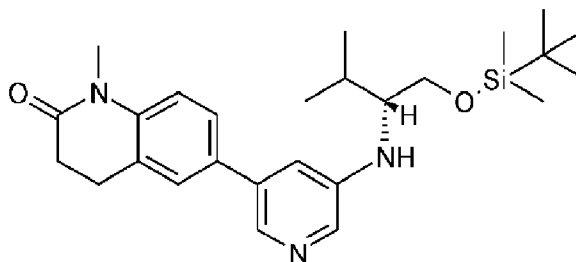
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
28	Éster <i>terc</i>-butilico de ácido 6-[6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirazin-2-il]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxílico 	Éster <i>terc</i>-butilico de ácido 6-(6-cloro-pirazin-2-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxílico (producto 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 (producto intermedio A-1)	Sólido blanquecino	436,1
29	Éster <i>terc</i>-butilico de ácido 6-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxílico 	Éster <i>terc</i>-butilico de ácido 6-(5-bromo-piridin-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxílico (producto 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 (producto intermedio A-1)	Sólido ceroso de color pardo	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

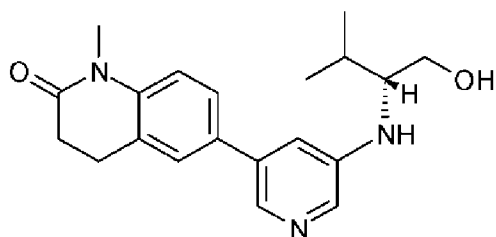


[A] 6-[5-[(*R*)-1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-propilamino]-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



De forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de los productos intermedios A-3 [B] y A-3 [C]: i) (*R*)-1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-propilamina se ha hecho reaccionar con 3,5-dibromopiridina, dando (5-bromo-piridin-3-il)-[(*R*)-1-(*terc*-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 (producto intermedio A-1) dio el compuesto del título en forma de un sólido amorfo amarillo claro. EM: 454,3 (M+H⁺).

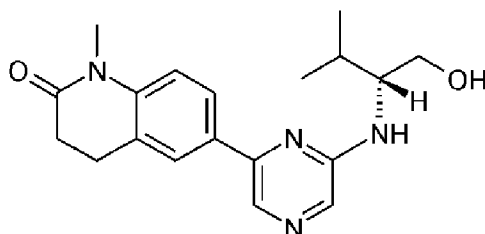
[B] 6-[5-((*R*)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



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 μ mol) en THF (1,5 ml), dando una solución de color amarillo claro y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota TBAF, sol. 1 M en THF (132 μ l, 132 μ mol). La solución se agitó a 0 °C durante 1,5 h y se repartió entre una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y AcOEt (3 veces). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc al 100 % seguido de MeOH al 1 % en EtOAc), dando el compuesto del título (22 mg, 49 %) en forma de una espuma de color amarillo claro. EM: 340,2 (M+H⁺).

Ejemplo 31

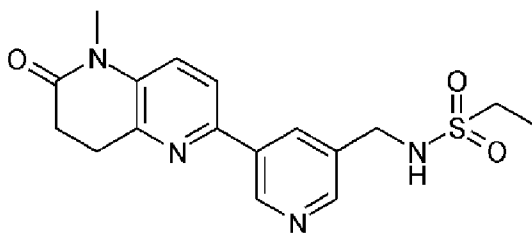
6-[6-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirazin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



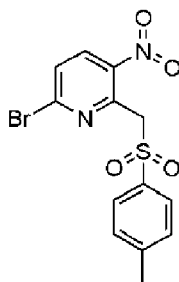
De forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de los productos intermedios A-20 y A-3 [C] i) (R)-2-amino-3-metil-butan-1-ol se ha hecho reaccionar con 2,6-dicloropirazina, dando (R)-2-(6-cloro-pirazin-2-ilamino)-3-metil-butan-1-ol; ii) la posterior condensación con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-qui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

Ejemplo 32

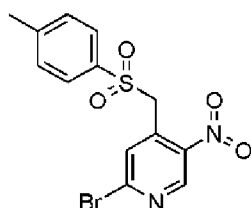
[5-(5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



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

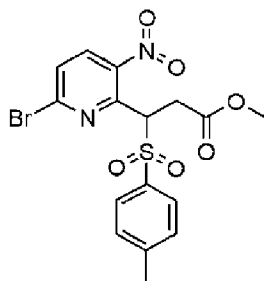


y 2-bromo-5-nitro-4-(tolueno-4-sulfonilmetil)-piridina



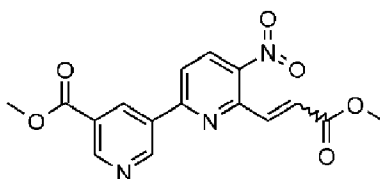
A una solución agitada de 2-bromo-5-nitro-piridina (3,4 g, 25,0 mmol) y 1-clorometanosulfonil-4-metil-benceno (3,4 g, 25 mmol) en THF (100 ml), se añadió solución de t-BuOK (1,0 M en THF, 55 ml) a -78 °C. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió AcOH (3,0 ml) a la solución anterior y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos adicionales. Tras la extracción de la mezcla de reacción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando una suspensión (50 ml), que tras la filtración dio 2-bromo-5-nitro-4-(toluen-4-sulfonilmetil)-piridina en forma de un sólido de color blanco pálido (3,25 g, 35 %); el filtrado se concentró al vacío, dando 6-bromo-3-nitro-2-(toluen-4-sulfonilmetil)-piridina en forma de un sólido de color amarillo claro (4,2 g, 45 %). EM: 371,1 & 373,1 (M+H⁺).

[B] Éster metílico de ácido 3-(6-bromo-3-nitro-piridin-2-il)-3-(tolueno-4-sulfonil)-propiónico



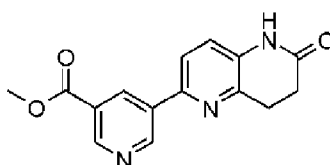
Una mezcla de 6-bromo-3-nitro-2-(toluen-4-sulfonilmetil)-piridina (3,3 g, 9,0 mmol), éster metílico de ácido bromoacético (2,1 ml, 22,5 mmol) y K₂CO₃ (8,4 g, 60,8 mmol) se suspendió en DMF (18,0 ml) y se agitó a 40 °C durante 1 hora antes de verterla en agua (50 ml). Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando el éster metílico de ácido 3-(6-bromo-3-nitro-piridin-2-il)-3-(toluen-4-sulfonil)-propiónico (3,9 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: 443,1 y 445,1 (M+H⁺).

[C] Éster metílico de ácido 6-(2-metoxycarbonil-vinil)-5-nitro-[2,3']bipiridinil-5'-carboxílico



El éster metílico de ácido 3-(6-bromo-3-nitro-piridin-2-il)-3-(tolueno-4-sulfonil)-propiónico (1,2 g, 2,7 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (190 mg, 0,27 mmol), Na₂CO₃ (572 mg, 5,4 mmol) y éster pinacol del ácido 3-(metoxycarbonil)piridin-5-borónico (926 mg, 3,5 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4,0 ml) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 120 °C durante 3 horas antes de verterla en H₂O (50 ml). Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando éster metílico de ácido 6-(2-metoxycarbonil-vinil)-5-nitro-[2,3']bipiridinil-5'-carboxílico (926 mg, cuant.) en forma de un sólido amarillo claro. EM: 344,1 (M+H⁺).

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

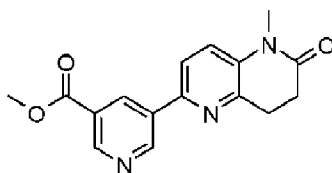


El éster metílico de ácido 6-(2-metoxycarbonil-vinil)-5-nitro-[2,3']bipiridinil-5'-carboxílico (926 mg, 2,7 mmol), Pd/C al 10 % (300 mg) y AcOH (1,3 ml) se suspendieron en metanol (300 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C bajo

344,7 kPa (50 psi) de presión de H₂ durante 13 horas. Tras la filtración, la mezcla de reacción se concentró al vacío, dando un producto en bruto de éster metílico de ácido 5-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-il)-nicotínico (500 mg, 65,4 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: 284,1 (M+H⁺).

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

10

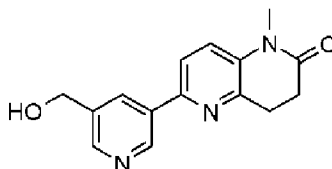


15 A una solución agitada de éster metílico de ácido 5-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-il)-nicotínico (430 mg, 1,52 mmol) en THF (15,0 ml), se añadió NaH al 60 % (91 mg, 2,28 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 2-5 °C durante 0,5 h antes de añadir CHI₃ (0,3 ml, 4,56 mmol). Tras agitar durante una noche a temperatura ambiente, se vertió en agua (5,0 ml). Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando el éster metílico de ácido 5-(5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-il)-nicotínico (383,7 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: 298,1 (M+H⁺).

20

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

25

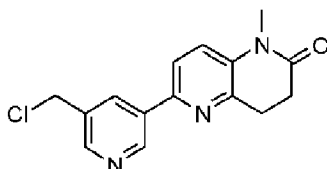


30 A una solución agitada de éster metílico de ácido 5-(5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-il)-nicotínico (270 mg, 0,91 mmol) en MeOH (10 ml), se añadió borohidruro de sodio (300 mg, 8,0 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de agua (5,0 ml). Después se concentró al vacío, dando un aceite amarillo claro. Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando 6-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona (190 mg, 77,6 %) en forma de 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



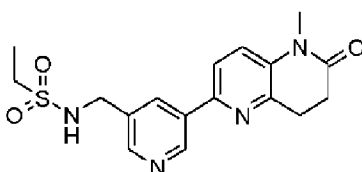
45

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). Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó agitar a 2-5 °C durante 2 horas antes de verterla en una solución ac. sat. de NaHCO₃ (50 ml). Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando 6-(5-clorometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona (156 mg, 86,3 %) en forma de un aceite amarillo. EM: 288,1 (M+H⁺).

50

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

55



60

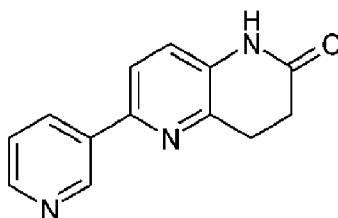
A una solución agitada de amida de ácido etanosulfónico (118 mg, 1,08 mmol) en DMF (5,0 ml), se añadió NaH al 60 % (35 mg, 0,81 mmol) a TA y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 0,5 horas antes de añadir 6-(5-clorometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona (156 mg, 0,54 mmol). Tras continuar agitando a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales, se añadió agua (1,0 ml). Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando un producto

65

en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa, dando el compuesto del título (15 mg, 7,7 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: 361,1 (M+H⁺).

Ejemplo 33

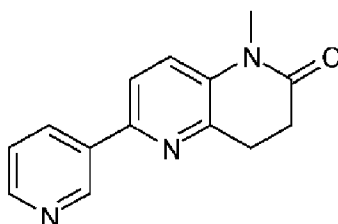
6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1*H*-[1,5]naftiridin-2-ona



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

Ejemplo 34

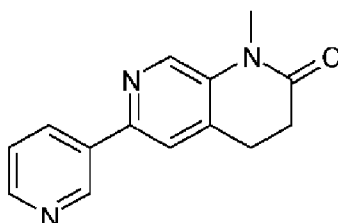
1-metil-6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1*H*-[1,5]naftiridin-2-ona



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

Ejemplo 35

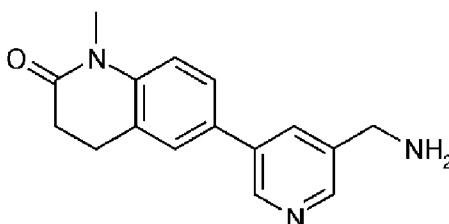
1-metil-6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1*H*-[1,7] naftiridin-2-ona



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

Ejemplo 36

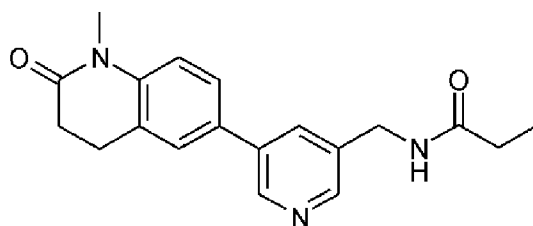
6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



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-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1, 0,845 g, 2,94 mmol) y EtOH (48 ml). A continuación, se añadió tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,093 g, 0,080 mmol), seguido de una solución acuosa de Na₂CO₃ (8 ml, 0,312 g, 2,94 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante la noche. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se tomó en EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). El filtrado se evaporó a sequedad. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 20 % de MeOH (1 % de NH₄OH)-DCM, dando el compuesto del título (0,7 g, 94 %) en forma de un sólido blanquecino. EM: 268,2 (M+H⁺).

Ejemplo 37

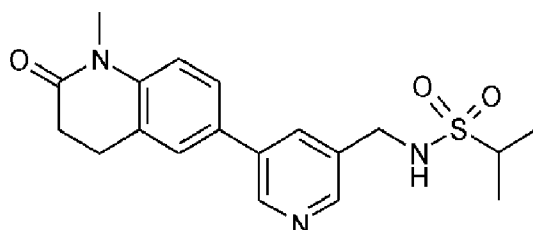
N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida



A una solución de 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 36, 0,05 g, 0,187 mmol) en DMF seca (1 ml), se añadió 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 la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se vertió en de NH₄Cl (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (1 % de NH₄OH)-DCM del 0 al 10 %, dando el compuesto del título (0,029 g, 48 %) en forma de un sólido blanco. EM: 324,4 (M+H⁺).

Ejemplo 38

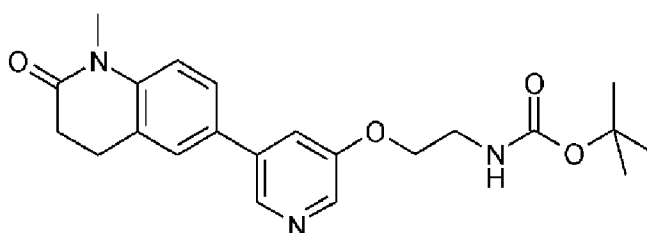
[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido propano-2-sulfónico



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 a 0 °C, se añadieron trietilamina (0,038 g, 0,374 mmol) y cloruro de isopropilsulfonilo (0,029 g, 0,206 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 4 h y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la agitación continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se vertió en H₂O (5 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (1 % de NH₄OH)-DCM del 0 al 10 %, dando el compuesto del título (0,023 g, 33 %) en forma de una espuma blanca. EM: 374,1 (M+H⁺).

Ejemplo 39

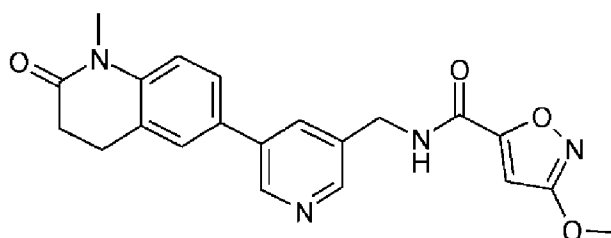
Éster *tert*-butílico de ácido {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-carbámico



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

Ejemplo 40

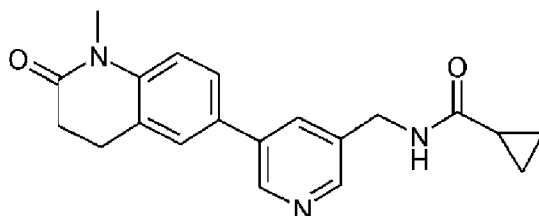
[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico



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 DCM seco (1 ml), se añadieron EDCI (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 la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se vertió en de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (1 % de NH₄OH)-DCM del 0 al 10 %, dando el compuesto del título (0,03 g, 41 %) en forma de un sólido blanco. EM: 393,1 (M+H⁺).

Ejemplo 41

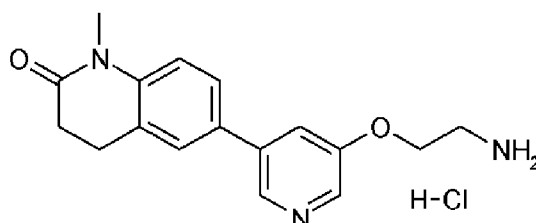
[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico



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

Ejemplo 42

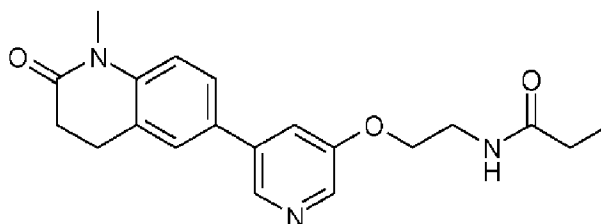
Clorhidrato de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



A una solución de éster *terc*-butilico de ácido [2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil]-carbámico (ejemplo 39, 0,06 g, 0,151 mmol) en MeOH (1 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (0,151 ml, 0,604 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se retiró por filtración y el material sólido se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó adicionalmente a alto vacío, dando el compuesto del título (0,046 g, 91 %) en forma de un sólido blanco. EM: 298,3 (M+H⁺).

Ejemplo 43

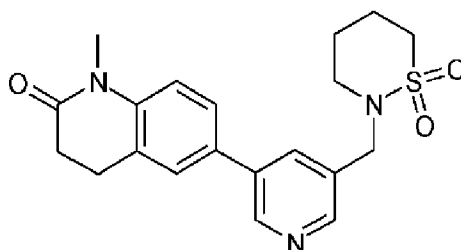
N-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-propionamida



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

Ejemplo 44

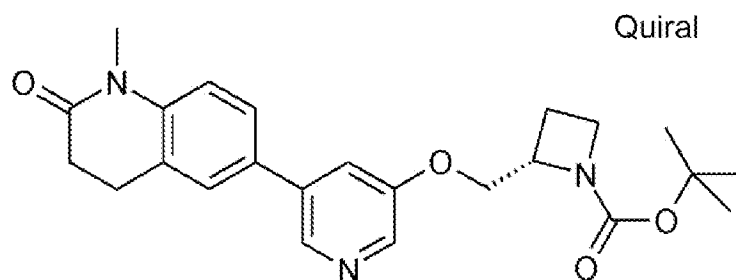
6-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-12 [B] y al procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-3 [C], se hizo reaccionar 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano con 3-bromo-5-clorometil-piridina (producto intermedio A-12 [A]) en presencia de NaH, dando 1,1-dióxido de 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-[1,2]tiazinano, que posteriormente se hizo reaccionar con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. EM: 386,2 (M+H⁺).

Ejemplo 45

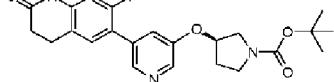
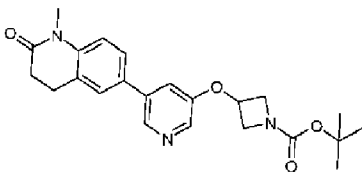
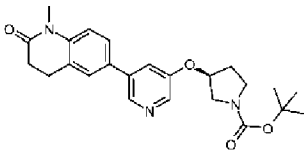
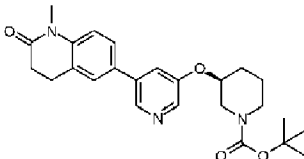
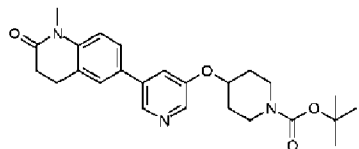
Éster *terc*-butílico de ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-azetidin-1-carboxílico

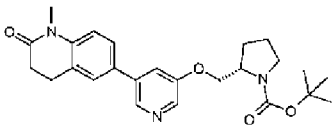
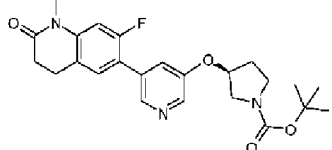
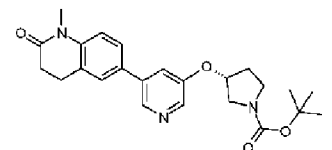
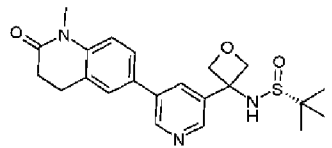
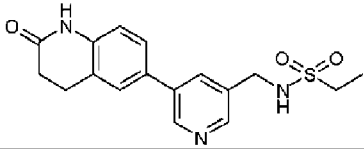


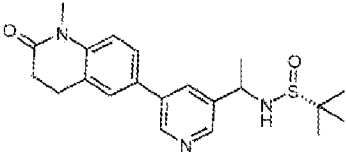
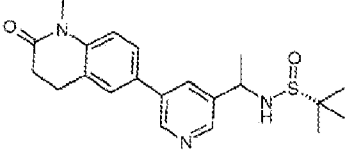
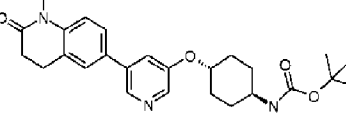
Se cargó un tubo sellado con éster *terc*-butílico de ácido (S)-2-(5-bromo-piridin-3-iloximetil)-azetidin-1-carboxílico (producto intermedio A-26, 0,260 g, 0,76 mmol), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1, 0,239 g, 0,83 mmol) y DMF (3 ml). A continuación, se añadió cloruro de *bis*(trifenilfosfina) paladio (II) (0,053 g, 0,076 mmol), seguido de una solución acuosa 1 N de Na₂CO₃ (2,27 ml, 2,27 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C (baño de aceite precalentado) durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado resultante se vertió en solución ac. de NaHCO₃ (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano del 0 al 100 %, dando el compuesto del título (0,277 g, 86 %) en forma de una espuma de color pardo 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, utilizando los materiales de partida adecuados.

Tabla 3

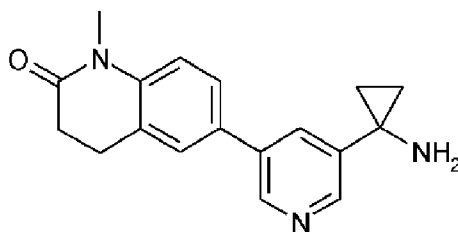
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
46	Éster <i>terc</i>-butilico de ácido (R)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico 	Éster <i>terc</i>-butilico de ácido (R)-3-(5-bromopiridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (producto 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 (producto intermedio A-22)	Sólido incoloro	442,3
47	Éster <i>terc</i>-butilico de ácido 3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-azetidin-1-carboxílico 	Éster <i>terc</i>-butilico de ácido 3-(5-bromopiridin-3-iloxi)-azetidin-1-carboxílico (producto 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 (producto intermedio A-1)	Sólido incoloro	410,5
48	Éster <i>terc</i>-butilico de ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico 	Éster <i>terc</i>-butilico de ácido (S)-3-(5-bromopiridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (producto 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 (producto intermedio A-1)	Sólido incoloro	424,1
49	Éster <i>terc</i>-butilico de ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico 	Éster <i>terc</i>-butilico de ácido (S)-3-(5-bromopiridin-3-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (producto 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 (producto intermedio A-1)	Aceite incoloro	438,3
50	Éster <i>terc</i>-butilico de ácido 4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico 	Éster <i>terc</i>-butilico de ácido 4-(5-bromopiridin-3-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (producto 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 (producto intermedio A-1)	Sólido amorfo incoloro	438,3

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
5 10	51 Éster <i>tert</i> -butilico de ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico 	Éster <i>tert</i> -butilico de ácido (S)-2-((5-bromopiridin-3-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxílico (producto 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 (producto intermedio A-1)	Sólido incoloro	438,5
15 20	52 Éster <i>tert</i> -butilico de 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> -butilico de ácido (S)-3-(5-bromopiridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico a (producto 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 (producto intermedio A-22)	Sólido incoloro	n.d.
25 30	53 Éster <i>tert</i> -butilico de 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> -butilico de ácido (R)-3-(5-bromopiridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (producto 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 (producto intermedio A-1)	Sólido incoloro	424,2
35 40	54 {3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-oxetan-3-il}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico 	(R)- <i>N</i> -(3-(5-bromopiridin-3-il)oxetan-3-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (producto intermedio A-33) 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 (producto intermedio A-1)	Sólido amorfo de color pardo	414,4
45 50	55 [5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (producto intermedio A-11) y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona (producto intermedio A-34)	Sólido amorfo incoloro	346,1

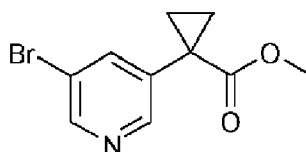
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
56	{{(S o R)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico  (S o R)	[(S y R)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-metilpropan-2-sulfínico (producto intermedio A-35) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1) seguidos mediante separación de HPLC.	Sólido amorfo incoloro	386,1
57	{{(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico  (R o S)	[(S y R)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-metilpropan-2-sulfínico (producto 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 (producto intermedio A-1) seguidos mediante separación de HPLC.	Sólido amorfo incoloro	386,1
58	Éster <i>terc</i>-butílico de ácido {(<i>trans</i>)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-carbámico 	(<i>trans</i>)-4-(5-bromopiridin-3-iloxi)ciclohexilcarbamato <i>terc</i>-butílico (producto 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 (producto 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



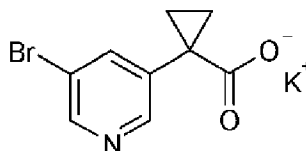
[A] 1-(5-bromopiridin-3-il) ciclopropanocarboxilato de metilo



A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il) acetato de metilo (4 g, 17,4 mmol) en DMF (80 ml), enfriada hasta 0 °C con un baño de hielo, se añadió 60 % de NaH en aceite mineral (0,918 g, 38,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 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. Tras la adición, la mezcla se agitó 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. Después, la mezcla

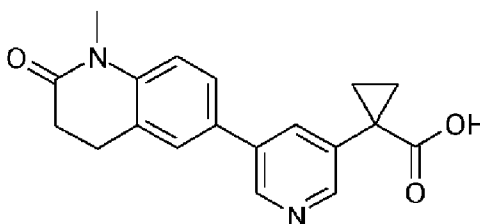
de reacción se vertió en H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 125 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, dando el compuesto del título (4,764 g, 99 %) en forma de un aceite pardo, que se usó sin purificación adicional. EM: 256,0 y 258,0 (M+H⁺).

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



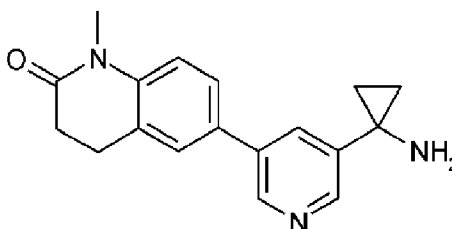
A una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il) ciclopropanocarboxilato de metilo (4,764 g, 18,6 mmol) en THF (190 ml), se añadió trimetilsilanolato de potasio al 90 % (2,65 g, 18,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se filtró y se lavó con THF, dando el producto deseado (2,668 g) en forma de un sólido de color pardo claro. Las aguas madre se concentraron hasta aproximadamente 50 ml de THF. Se añadió otra porción de trimetilsilanolato de potasio al 90 % (0,43 g) y se continuó la agitación durante 5 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se filtró y se lavó de nuevo con THF, dando un segundo lote del producto deseado (0,953 g) que se combinó con el primer lote, dando el compuesto del título (3,621 g, 59,1 %) en forma de un sólido de color pardo 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) ciclopropanocarboxílico



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-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1, 0,479 g, 1,67 mmol) y DMF (7 ml). A continuación, se añadió cloruro de *bis* (trifenilfosfina) paladio (II) (0,106 g, 0,152 mmol), seguido de una solución acuosa 1 N de Na₂CO₃ (3,64 ml, 2,4 mmol) y la reacción se calentó hasta 120 °C (baño de aceite precalentado) durante 1 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 15 %, dando el compuesto del título (0,551 g, 100 %) en forma de un sólido pardo. EM: 323,4 (M+H⁺).

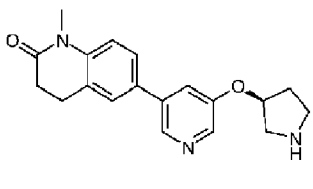
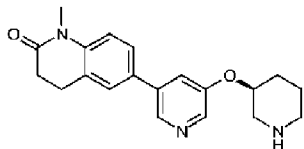
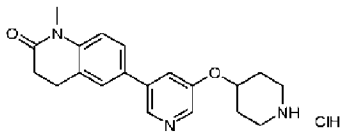
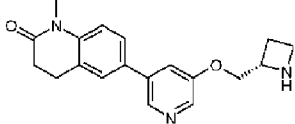
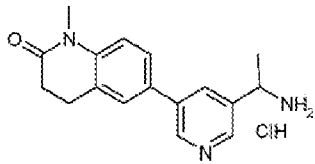
[D] 6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

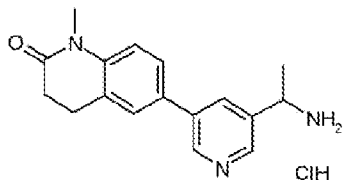
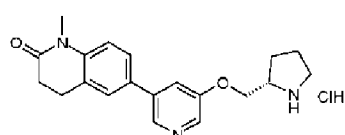
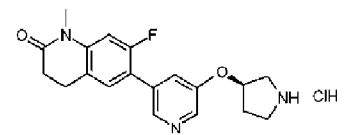
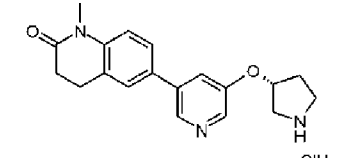
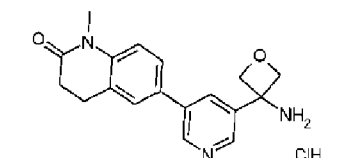


A la solución del ácido 1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)piridin-3-il) ciclopropanocarboxílico (0,551 g, 1,52 mmol) en tolueno (20 ml), se añadieron TEA (0,185 g, 1,83 mmol) y difenilfosforil azida (0,419 g, 1,52 mmol) y luego la mezcla de reacción se calentó para reflujo durante 4 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 la mezcla se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Después de enfriar con solución ac. 0,1 M de HCl (40 ml), la solución acuosa se lavó con éter (2 veces) y después se basificó con solución ac. 1 M de NaOH y después se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, dando el compuesto del título (0,333 g, 71 %) en forma de 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 en forma de sales de HCl por evaporación directa o por extracción básica seguida de cromatografía en gel de sílice o en fase inversa):

Tabla 4

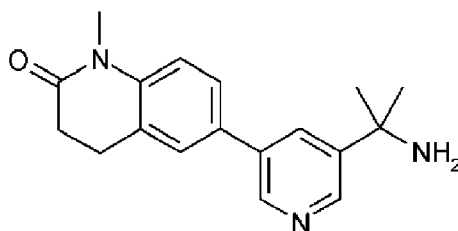
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
60	Clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	Éster <i>terc</i> -butílico de ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 48)	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>terc</i> -butílico de ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-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>terc</i> -butílico de ácido 4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 50)	Sólido amarillo claro	338,4
63	6-[5-((S)-1-azetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	Éster <i>terc</i> -butílico de ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-azetidin-1-carboxílico (ejemplo 45)	Aceite amarillo claro	324,2
64	Clorhidrato de 6-[5-((S o R)-1-aminoetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona  (S o R)	{(S o R)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico (ejemplo 56)	Sólido incoloro	282,1

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
5 10 15	Clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-aminoetil)-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-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico (ejemplo 57)	Sólido incoloro	282,1
20 25	Clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	Éster <i>terc</i> -butílico de ácido (S)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 51)	Sólido amarillo	338,2
30 35	Clorhidrato de 7-fluoro-1-metil-6-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	Éster <i>terc</i> -butílico de ácido (R)-3-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 46)	Sólido amarillo claro	342,3
40 45	Clorhidrato de 1-metil-6-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	Éster <i>terc</i> -butílico de ácido (R)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 53)	Sólido amarillo	324,5
50 55	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-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-oxetan-3-il}-amida de ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico (ejemplo 54)	Sólido amarillo claro	310,2

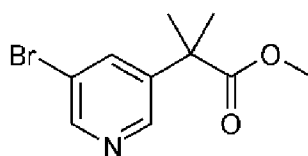
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
70	Clorhidrato de 6-[5-(azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	Éster <i>terc</i> -butilico de ácido 3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-azetidin-1-carboxílico (ejemplo 47)	Sólido amarillo	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>terc</i> -butilico de ácido {(<i>trans</i>)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-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

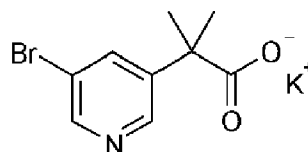


[A] 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropanoato de metilo



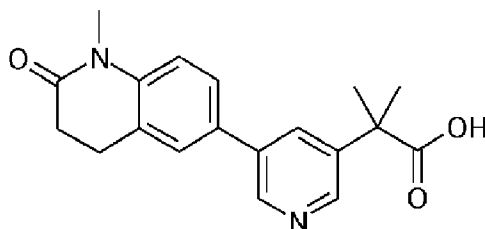
A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il) acetato de metilo (0,7 g, 3,04 mmol) en DMF (14 ml) enfriada hasta 0 °C con un baño de hielo, se añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,244 g, 6,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. A continuación, se añadió gota a gota una solución de MeI (0,864 g, 6,09 mmol) en DMF (16 ml) a 0 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó 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. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, dando el compuesto del título (0,617 g, 75 %) en forma de un aceite pardo que se usó sin purificación adicional. EM: 258,2 y 260,3 (M+H⁺).

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



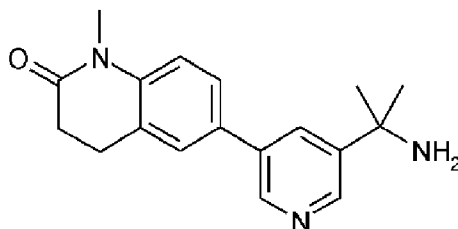
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 59 [B], se hizo reaccionar 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropanoato de metilo (ejemplo 72 [A]) con trimetilsilanolato de potasio al 90 %, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. EM: 244,3 (M+H⁺).

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



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 59 [C], el 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 (producto intermedio A-1) en presencia de cloruro de *bis*(trifenilfosfin)paladio(II) y Na₂CO₃ (solución ac. 1 M), dando el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo. EM: 325,4 (M+H⁺).

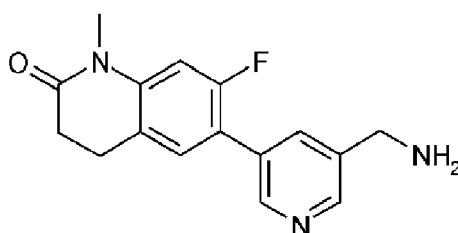
20 [D] 6-[5-(1-amino-1-metil-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 59 [D], el 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 difenilfosforil azida en presencia de TEA y luego de trimetilsilanoato sódico (1 M en THF), dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color pardo claro. EM: 296,5 (M+H⁺).

Ejemplo 73

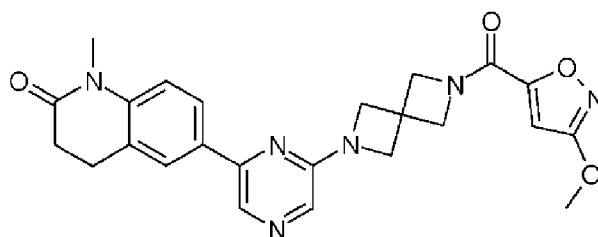
40 6-(5-aminometil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



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 (producto intermedio A-22) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. EM: 286,7 (M+H⁺).

Ejemplo 74

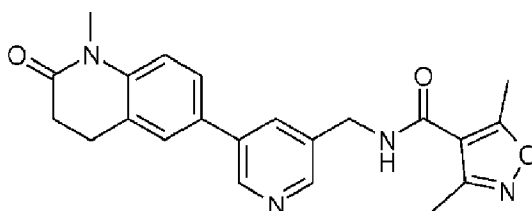
6-{6-[6-(3-metoxi-isoxazol-5-carbonil)-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il]-pirazin-2-il}-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)pirazin-2-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (producto intermedio A-36, 0,030 g, 0,067 mmol) en DCM (1 ml), se añadieron ácido 3-metoxisoxazol-5-carboxílico (0,014 g, 0,1 mmol) y TBTU (0,024 g, 0,073 mmol) seguidos de base de Hünig (0,022 g, 0,167 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se vertió en de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 5 %, dando el compuesto del título (0,007 g, 20 %) en forma de un sólido amarillo. EM: 461,3 (M+H⁺).

Ejemplo 75

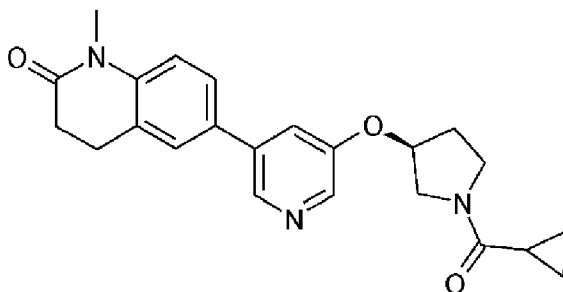
[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico



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

Ejemplo 76

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

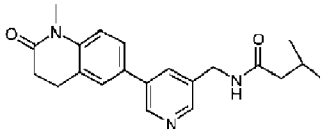
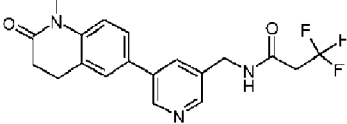
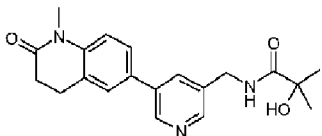
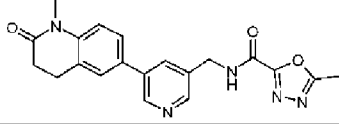
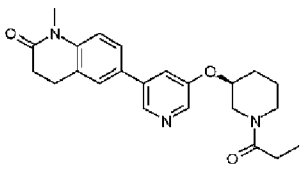
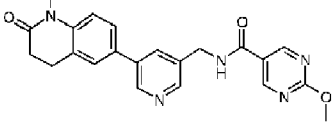


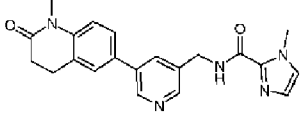
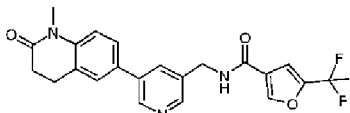
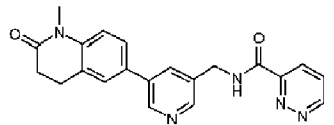
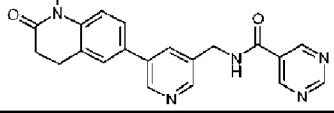
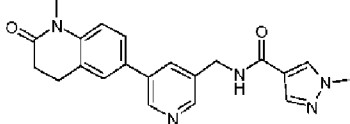
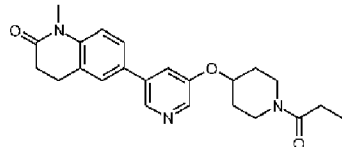
A una solución de clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 60, 0,05 g, 0,139 mmol) en DCM seco (1,5 ml), se añadió cloruro de ciclopropanecarbonilo (0,015 g, 0,139 mmol) seguido de TEA (0,035 g, 0,347 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se vertió en solución sat. de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 5 %, dando el compuesto del título (0,032 g, 59 %) en forma de una espuma incolora. EM: 392,2 (M+H⁺).

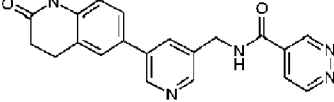
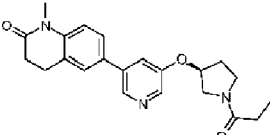
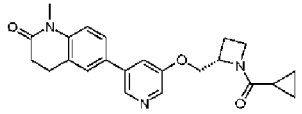
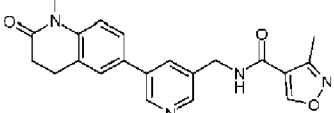
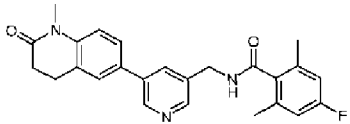
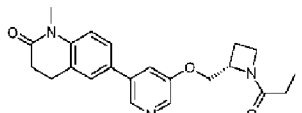
Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 5 se prepararon mediante el tratamiento de los materiales de partida apropiados en las condiciones de acoplamiento apropiadas como se describe en los ejemplos 40, 74, 75 o 76.

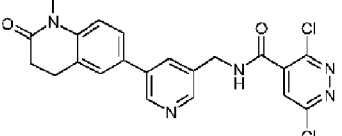
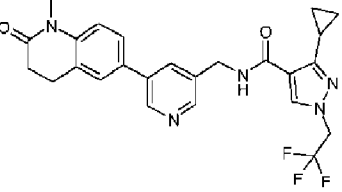
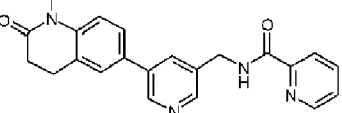
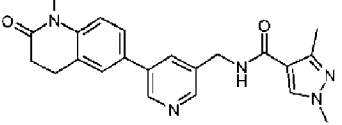
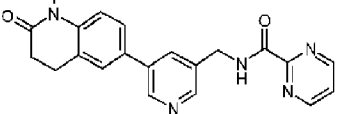
Tabla 5

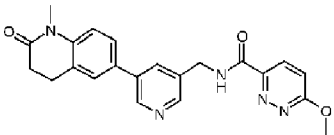
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. de forma análoga a	
77	3-metil-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-butiramida		Sólido incoloro	352,4

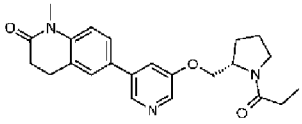
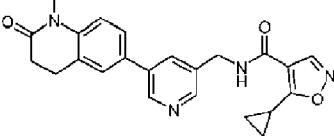
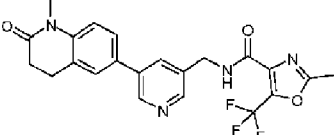
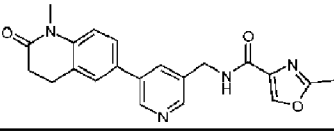
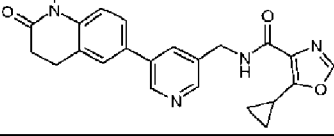
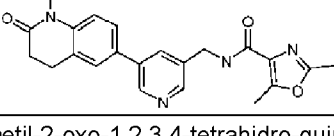
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. de forma análoga a	
5				
10		6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 3-metil-butírico	Expl. 74	
15	3,3,3-trifluoro-N [5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida		Sólido incoloro	378,3
20		6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 3,3,3-trifluoro-propiónico	Expl. 74	
25	2-hidroxi-2-metil-N[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida		Sólido incoloro	354,3
30		6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico	Expl. 74	
35	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-carboxílico		Sólido incoloro	378,3
40		6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico	Expl. 75	
45	1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-piperidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		Sólido amorfo naranja	394,1
50		1-metil-6-[5-((S)-piperidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 61) y ácido propiónico	Expl. 74	
55	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 2-metoxipirimidin-5-carboxílico		Sólido incoloro	404,3
60		6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico	Expl. 75	
65	83		Sólido incoloro	376,2

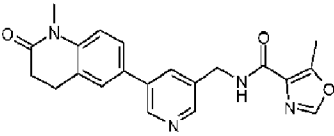
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. de forma análoga a	
5	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxílico	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxílico	Expl. 75	
10				
15	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de 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	430,4
20			Expl. 75	
25	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido piridazin-3-carboxílico	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido piridazin-3-carboxílico	Sólido incoloro	374,3
30			Expl. 75	
35	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de 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 de color pardo claro	374,3
40			Expl. 75	
45	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de 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	376,4
50			Expl. 75	
55	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-[5-(piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 62) y ácido propiónico	Sólido amorfo naranja	394,1
60			Expl. 74	

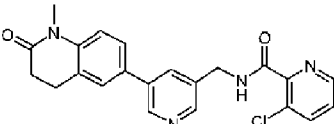
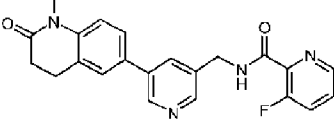
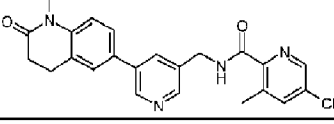
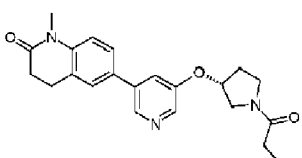
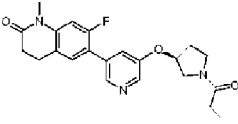
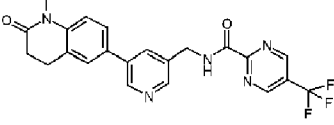
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. de forma análoga a	
89	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido piridazin-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido piridazin-4-carboxílico	Sólido amorfo incoloro	374,3
			Expl. 75	
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	380,3
			Expl. 74	
91	6-[5-((S)-1-ciclopropanocarbonil-azetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	6-[5-((S)-1-azetidin-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	392,2
			Expl. 76	
92	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de 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 de color pardo claro	377,1
			Expl. 75	
93	4-fluoro-2,6-dimetil- <i>N</i> -[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-benzamida 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 4-fluoro-2,6-dimetil-benzoico	Sólido incoloro	418,3
			Expl. 75	
94	1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-azetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	6-[5-((S)-1-azetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 63) y cloruro de propionilo	Aceite amarillo claro	380,3
			Expl. 76	

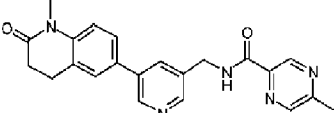
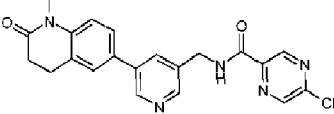
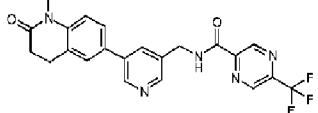
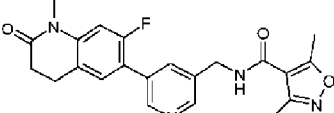
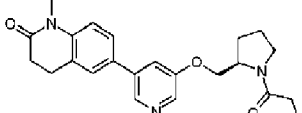
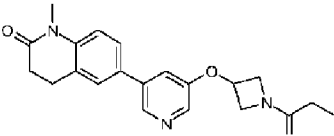
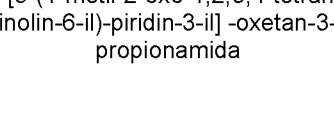
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. de forma análoga a	
95	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3,6-dicloro-piridazin-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 3,6-dicloro-piridazin-4-carboxílico	Sólido amorfo incoloro	442,3
			Expl. 75	
96	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-ciclopropil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-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 3-ciclopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	Sólido incoloro	484,4
			Expl. 75	
97	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 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 piridin-2-carboxílico	Sólido incoloro	373,3
			Expl. 75	
98	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 1,3-dimetil-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 1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	Sólido amorfo incoloro	390,3
			Expl. 75	
99	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de 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	374,3
			Expl. 75	
100	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 6-metoxi-piridazin-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-piridazin-3-carboxílico	Sólido incoloro	404,5
			Expl. 75	

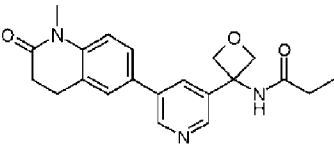
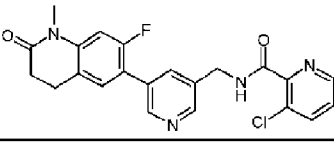
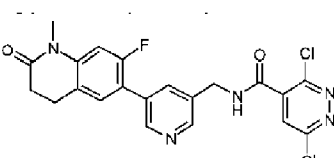
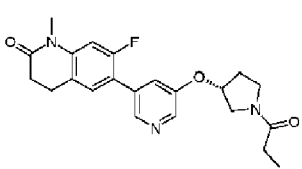
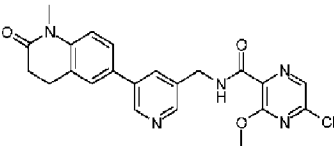
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. de forma análoga a	
				
101	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro Expl. 40	377,1
102	{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	Clorhidrato de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 42) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico	Sólido amarillo claro Expl. 75	421,1
103	{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	Clorhidrato de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 42) y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	Sólido incoloro Expl. 75	406,4
104	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 6-cloro-piridazina-3-carboxílico	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 6-cloro-piridazin-3-carboxílico	Sólido incoloro Expl. 40	408,3
105	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-6-metilpiridazina-4-carboxílico	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 3-cloro-6-metilpiridazin-4-carboxílico	Sólido incoloro Expl. 40	422,0
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

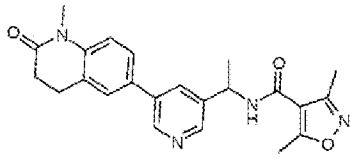
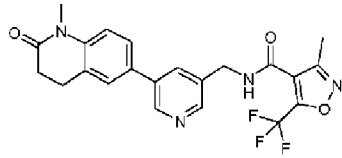
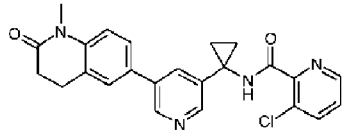
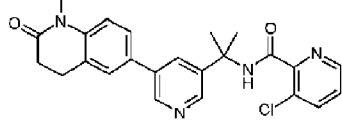
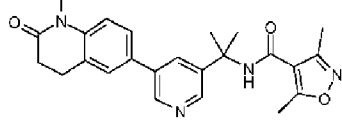
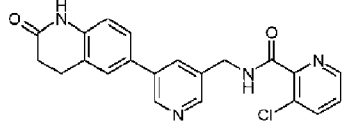
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. de forma análoga a	
				
107	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-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 de ácido 2-metil-5-trifluorometil-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 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 de ácido 2-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 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 de ácido 5-ciclopropil-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-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 de ácido 2,5-dimetil-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 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro Expl. 75	391,3
112	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de 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

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. de forma análoga a	
				
113	{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-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-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-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-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-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-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3,6-dicloro-piridin-2-carboxílico	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-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-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-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-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-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. de forma análoga a	
				
119	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-fluoro-piridin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-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 de ácido 5-cloro-3-metil-piridin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-cloro-3-metilpiridin-2-carboxílico	Sólido blanquecino Expl. 75	421,1
121	1-metil-6-[5-((R)-1-propionil-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 (ejemplo 68) y cloruro de propionilo	Sólido amarillo claro Expl. 76	380,2
122	7-fluoro-1-metil-6-[5-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	7-fluoro-1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-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 de ácido 5-trifluorometil-pirimidin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-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 de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico	Sólido incoloro Expl. 75	388,3

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. de forma análoga a	
				
125	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 5-cloro-pirazin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-cloro-pirazin-2-carboxílico	Sólido incoloro Expl. 75	408,4
126	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 5-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico	Sólido incoloro Expl. 75	442,4
127	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de 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-dimetilisoxazol-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-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	Clorhidrato de 6-[5-(azetidin-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-tetrahidro-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

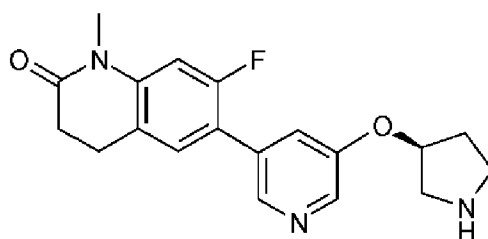
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. de forma análoga a	
				
131	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 73) y ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	Sólido blanquecino Expl. 75	425,4
132	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3,6-dicloro-piridazin-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-piridazin-4-carboxílico	Sólido amorfo incoloro Expl. 40	460,3
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-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 5-cloro-3-metoxipirazin-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-pirazin-2-carboxílico	Sólido amorfo amarillo Expl. 75	438,1
135	{(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	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

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. de forma análoga a	
	 (R o S)			
136	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de 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-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida de 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-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridin-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
139	{1-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico 	6-[5-(1-amino-1-metil-etil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 72) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico	Sólido blanquecino Expl. 40	419,5
140	[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico 	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 149) y ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	Sólido amarillo claro Expl. 75	393,5

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
			Prep. de forma análoga a	
141	[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 149) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico	Sólido incoloro Expl. 40	377,5
142	{1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 150) y ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	Sólido amorfo de color pardo claro Expl. 75	451,5
143	{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida de ácido 3-metil-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-metil-piridin-2-carboxílico	Sólido incoloro Expl. 75	413,5
144	N-[(trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil]-propionamida	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 propionilo	Sólido incoloro Expl. 76	408,5
145	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico	6-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 36) y ácido 5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico	Sólido amorfo de color pardo claro Expl. 40	431,5

Ejemplo 146

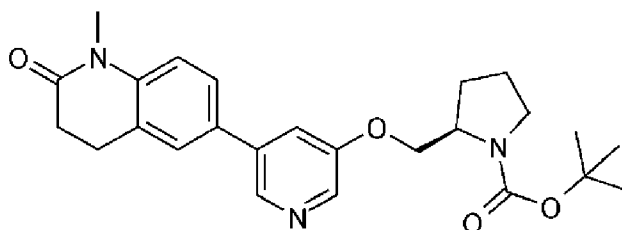
7-fluoro-1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, la reacción de éster *terc*-butílico de 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 en forma de un sólido amarillo. EM: 342,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 147

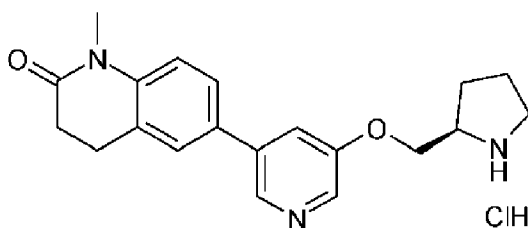
Éster *terc*-butílico de ácido (R)-2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico



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

Ejemplo 148

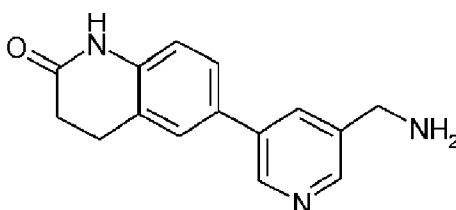
Clorhidrato de 1-metil-6-[5-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, la reacción del éster *terc*-butílico de 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 en forma de un sólido amarillo. EM: 338,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 149

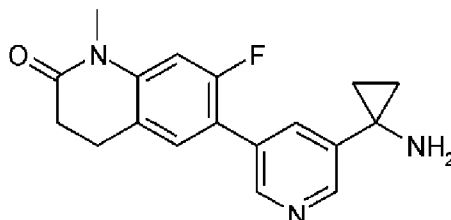
6-(5-aminometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



Por analogía con el 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(1*H*)-ona (producto intermedio A-34) dio el compuesto del título en forma de un sólido amorfo amarillo claro. EM: 254,4 ($M+H^+$).

5 Ejemplo 150

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

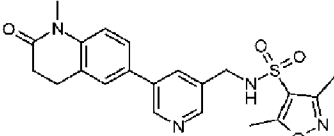
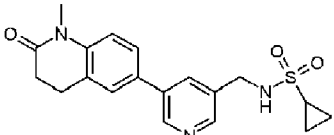
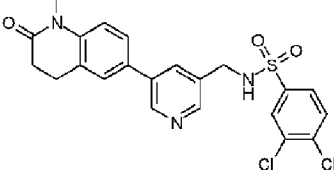
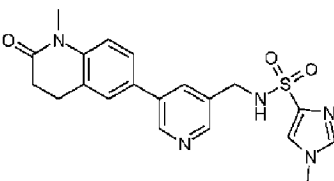
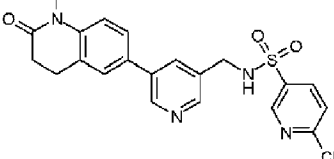


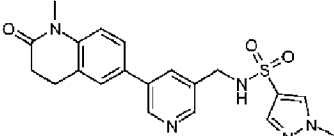
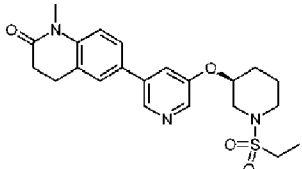
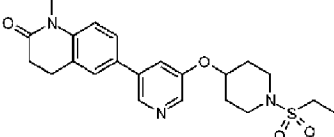
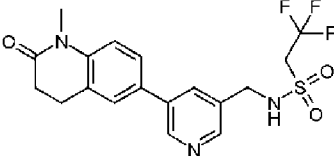
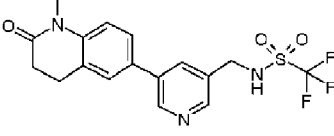
De forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 59, se hizo reaccionar 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de potasio (ejemplo 59 [B]) con 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-22) y posteriormente con difenilfosforil azida y trimetilsilanolato sódico, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro. EM: 312,5 ($M+H^+$).

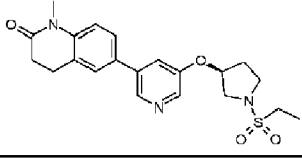
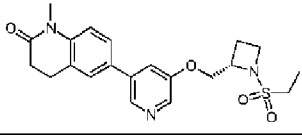
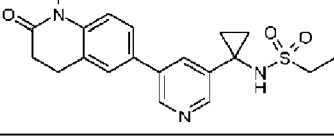
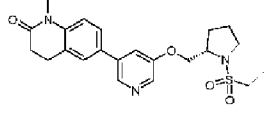
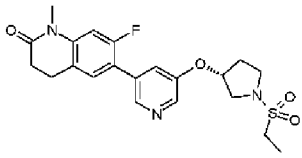
Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 6 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 38, utilizando los materiales de partida adecuados.

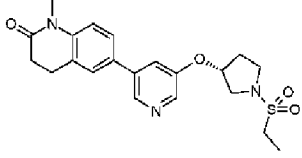
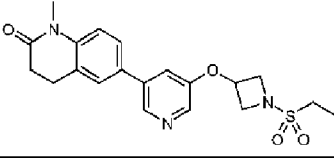
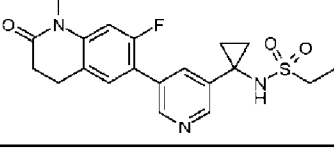
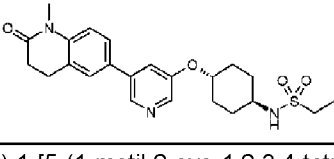
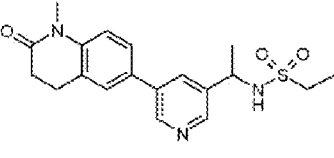
Tabla 6

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

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
5 10 154	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico 	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
15 20 155	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico 	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
25 30 35 156	3,4-Dicloro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-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-dicloro-bencenosulfonilo	Sólido amarillo claro	476,1
40 45 157	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico 	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
50 55 60 158	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 6-cloro-piridin-3-sulfónico 	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

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
5 10 159	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico 	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 de color pardo claro	412,2
15 20 160	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
25 30 161	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
35 40 162	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de 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
45 50 163	C,C,C-trifluoro- <i>N</i> -[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-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

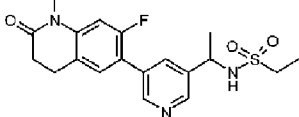
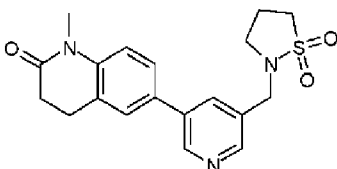
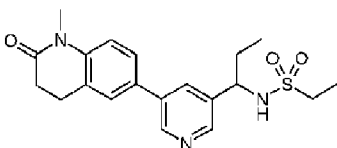
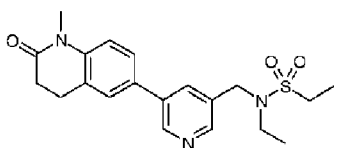
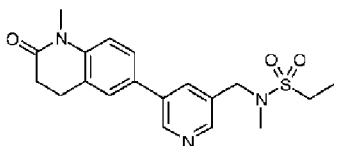
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
5 10 15	6-[5-((S)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 164 	Clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 60) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	416,1
20 25	6-[5-((S)-1-etanosulfonil-azetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 165 	6-[5-((S)-1-azetidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 63) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido incoloro	416,1
30 35	{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida de ácido etanosulfónico 166 	6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 59) y cloruro de etanosulfonilo	Sólido blanquecino	386,3
40 45	6-[5-((S)-1-etanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 167 	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 etanosulfonilo	Sólido amorfo incoloro	430,5
50 55	6-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 168 	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

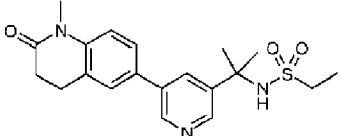
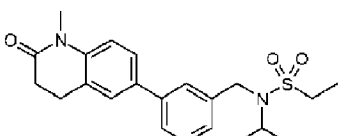
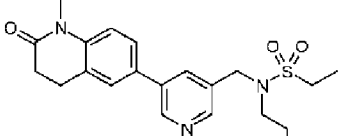
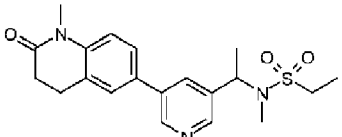
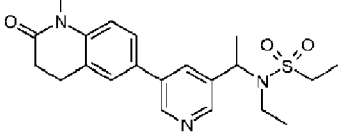
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
5 10 15 20	6-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 169 	Clorhidrato de 1-metil-6-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 68) y cloruro de etanosulfonilo	Aceite incoloro	416,4
15 20 25 30	6-[5-(1-etanosulfonil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 170 	Clorhidrato de 6-[5-(azetidin-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
25 30 35 40	{1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida de ácido etanosulfónico 171 	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 de color pardo	404,5
35 40 45 50	{{(trans)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-amida de ácido etanosulfónico 172 	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
45 50 55 60	{{(R o S)-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico 173  (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

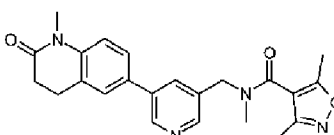
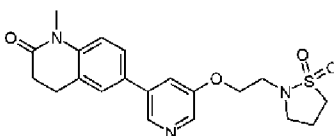
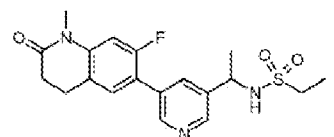
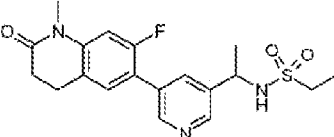
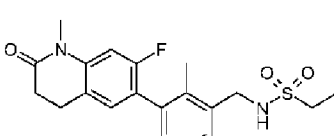
Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 7 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, utilizando los materiales de partida adecuados.

20

25

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
5 10	178 {1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico 	(rac)-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)etanosulfonamida (producto 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 (producto intermedio A-22)	Sólido amorfo incoloro	392,1
15 20	179 6-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -isothiazolidin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	1,1-dióxido de 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-isotiazolidina (producto intermedio A-48) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1)	Sólido incoloro	372,1
25 30 35	180 {1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-propil}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico 	(rac)-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)propil)etanosulfonamida (producto intermedio A-38) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1)	Sólido amorfo amarillo claro	388,0
40 45	181 Etil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-N-etiletanosulfonamida (producto intermedio A-42) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1)	Sólido amorfo amarillo claro	388,2
50 55	182 Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-N-metiletanosulfonamida (producto intermedio A-41) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1)	Sólido incoloro	374,1

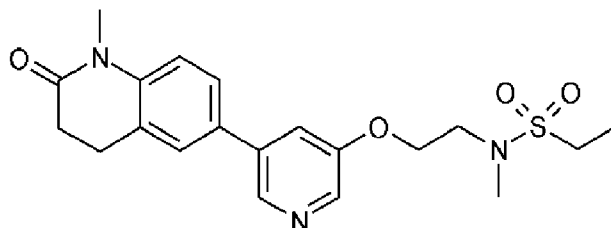
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
5 10 183	{1-metil-1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico 	<i>N</i> -(2-(5-bromopiridin-3-il)propan-2-il)etanosulfonamida (producto intermedio A-49) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona (producto intermedio A-1)	Sólido incoloro	388,0
15 20 184	Isopropil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	<i>N</i> -((5-bromopiridin-3-il)metil)- <i>N</i> -isopropiletanosulfonamida (producto 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 (producto intermedio A-1)	Sólido incoloro	402,2
25 30 35 185	(2-etoxi-etil)-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	<i>N</i> -((5-bromopiridin-3-il)metil)- <i>N</i> -2-etoxietil-etanosulfonamida (producto 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 (producto intermedio A-1)	Sólido incoloro	432,3
40 45 186	Metil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico 	(rac)- <i>N</i> -(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)- <i>N</i> -metiletanosulfoamida (producto 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 (producto intermedio A-1)	Sólido amorfo incoloro	388,4
50 55 60 187	Etil-{1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido (rac)-etanosulfónico 	(rac)- <i>N</i> -(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)- <i>N</i> -etiletanosulfonamida (producto intermedio A-46) 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 (producto intermedio A-1)	Sólido amorfo incoloro	402,5

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
5 10 188	Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico 	<i>N</i> -((5-bromopiridin-3-il)metil)- <i>N</i> ,3,5-trimetilisoxazol-4-carboxamida (producto intermedio A-50) 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 (producto intermedio A-1)	Sólido incoloro	405,5
15 20 189	6-{5-[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-etoxi]-piridin-3-il}-1-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -quinolin-2-ona 	3-bromo-5-[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-etoxi]-piridina (producto intermedio A-51) 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 (producto intermedio A-1)	Aceite amarillo claro	402,4
25 30 35 190	{{(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico  (R o S)	(rac)- <i>N</i> -(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)etanosulfonamida (producto 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 (producto intermedio A-22) seguido mediante separación con HPLC de fase quiral.	Sólido amorfo incoloro	392,1
40 45 191	{{(S o R)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico  (S o R)	(rac)- <i>N</i> -(1-(5-bromopiridin-3-il)etil)etanosulfonamida (producto 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 (producto intermedio A-22) seguido mediante separación con HPLC de fase quiral.	Sólido amorfo incoloro	392,1
50 55 60 192	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico 	<i>N</i> -((5-bromo-4-metilpiridin-3-il)metil)etanosulfonamida (producto intermedio A-52) 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 (producto 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 de ácido etanosulfónico	<i>N</i> -((5-bromo-4-cloropiridin-3-il)metil)etanosulfonamida (producto intermedio A-53) 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 (producto 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 de ácido etanosulfónico	<i>N</i> -((5-bromo-4-metilpiridin-3-il)metil)etanosulfonamida (producto intermedio A-52) 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 (producto intermedio A-1)	Sólido gris	374,4

Ejemplo 195

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

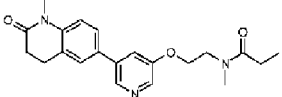
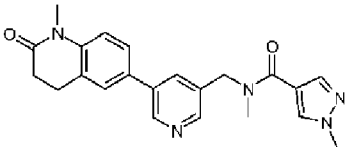
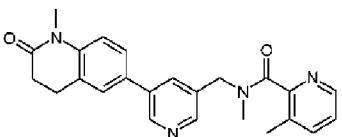
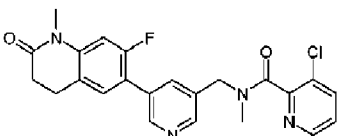
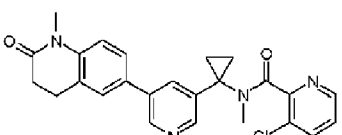
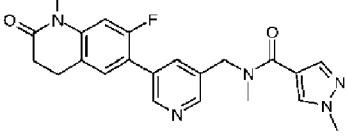


A una solución de {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico (ejemplo 151, 0,06 g, 0,154 mmol) en DMF (1,5 ml) enfriada hasta 0 °C con un baño de hielo se añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,008 g, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Después, se añadió MeI (0,026 g, 0,185 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante otros 30 min. La mezcla se enfrió rápidamente con amoníaco acuoso (1 ml), se diluyó con salmuera (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 5 %, dando el compuesto del título (0,050 g, 80 %) en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro. EM: 404,4 (M+H⁺).

Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 8 se prepararon por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 195, utilizando los materiales de partida apropiados.

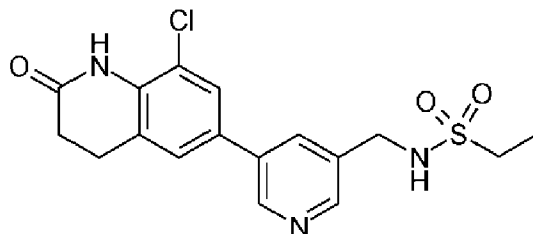
Tabla 8

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 de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 118)	Sólido amorfo incoloro	421,4

Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
5 197	<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
15 198	Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de 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 de ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico (ejemplo 87)	Sólido amorfo incoloro	390,4
25 199	Metil-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico 	[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 115)	Sólido amorfo incoloro	401,5
35 200	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metilamida de 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 de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 131)	Sólido amorfo blanquecino	439,1
45 201	Metil-[1-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-ciclopropil]-amida de 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 de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 137)	Sólido amorfo incoloro	447,4
55 202	[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metilamida de 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 de ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico (ejemplo 175)	Sólido de color pardo claro	408,5

Ejemplo 203

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



A una solución de [5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico (ejemplo 55, 0,681 g, 0,197 mmol) en DMF (1 ml) calentada hasta 65 °C se añadió N-cloro-succinimida (0,034 g, 0,256 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX, eluyendo con un gradiente de MeOH-H₂O (TEA al 0,05 %), dando el compuesto del título (0,025 g, 33 %) en forma de un sólido amorfo incoloro. EM: 380,4 (M+H⁺).

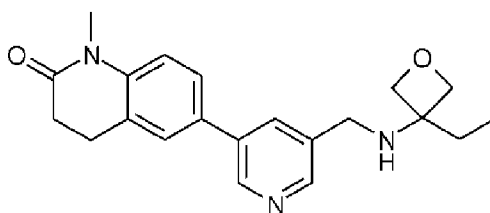
Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 9 se prepararon por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 203, utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla 9

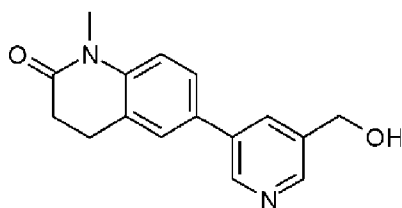
Ej.	Nombre	Materiales de partida	Aspecto	EM (M+H ⁺)
204	[5-(8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 140)	Sólido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

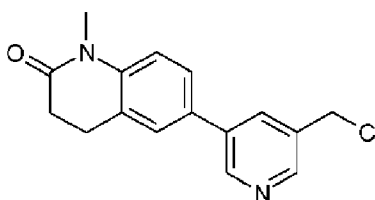


[A] 6-(5-hidroxi-metil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



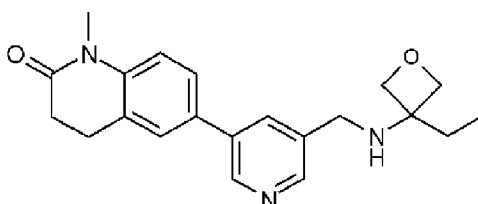
Se cargó un vial de microondas con (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (376 mg, 2,0 mmol), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1) (574 mg, 2,0 mmol) y DMF (4 ml). Tras purgar la mezcla de reacción con argón, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II)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

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



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

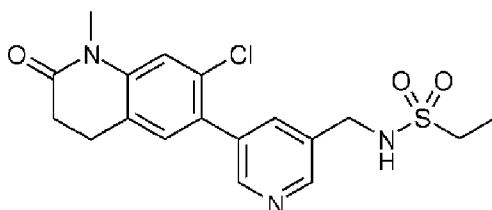
[C] 6-[5-[(3-etil-oxetan-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



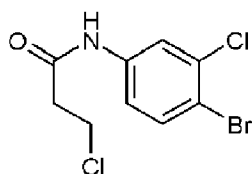
A una solución agitada de 6-(5-clorometil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (190 mg, 0,66 mmol) en DMF (5,0 ml), se añadió K₂CO₃ (276 mg, 2,0 mmol) y 3-etil-oxetan-3-ilamina (415 mg, 3,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente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

Ejemplo 207

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

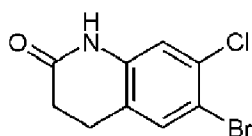


[A] A-(4-bromo-3-clorofenil)-3-cloro-propionamida



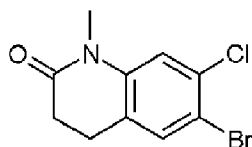
A una solución de 4-bromo-3-cloroanilina (6,0 g, 29,1 mmol) y piridina (3,45 g, 43,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (5,53 g, 43,6 mmol) gota a gota a 15 °C. Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua y después con ácido clorhídrico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

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



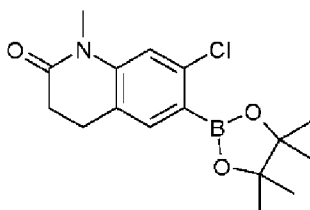
Un matraz de 50 ml secado a la llama equipado con una barra de agitación magnética se cargó con *N*-(4-bromo-3-clorofenil)-3-cloro-propionamida (1,0 g, 3,36 mmol) y cloruro de aluminio (0,67 g, 5,04 mmol). En un baño de aceite precalentado, el matraz se calentó a 135-140 °C durante 2 horas. Tras enfriar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

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



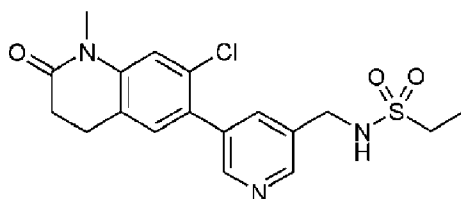
A una solución de 6-bromo-7-cloro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (0,52 g, 2,0 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C, se añadió *tert*-butoxido potásico (0,45 g, 4,0 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió yoduro de metilo (0,18 g, 1,29 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas antes de añadir agua. Tras la extracción de la mezcla de reacción con EtOAc, la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Después, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un producto bruto (0,49 g, 90 %) en forma de 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-1*H*-quinolin-2-ona



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

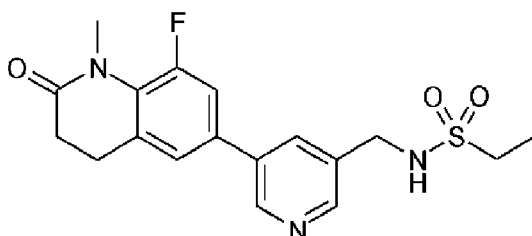
[E] [5-(7-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



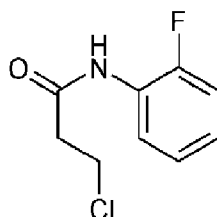
Una mezcla de 7-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (20 mg, 0,06 mmol), (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (producto intermedio A-11, 26 mg, 0,09 mmol), cloruro de *bis*(trifenilfosfina)-paladio (II) (4,2 mg, 0,006 mmol)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

Ejemplo 208

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

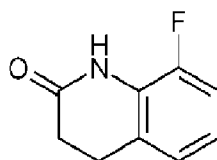


[A] 3-cloro-*N*-(2-fluorofenil)-propionamida



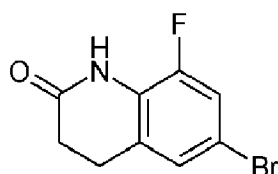
A una solución de 2-fluoroanilina (6,67 g, 60 mmol) y piridina (5,21 g, 66 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml), se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (8,38 g, 66 mmol) gota a gota a 15 °C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se lavó con agua y después con ácido clorhídrico (2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

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



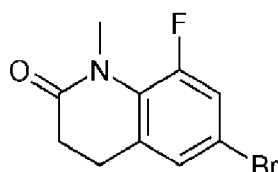
Un matraz de 50 ml secado a la llama equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 3-cloro-*N*-(2-fluorofenil)-propionamida (5,33 g, 26,5 mmol) y cloruro de aluminio (5,30 g, 39,7 mmol). En un baño de aceite precalentado, el matraz se calentó hasta 160 °C durante 1,5 horas. Tras enfriar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

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



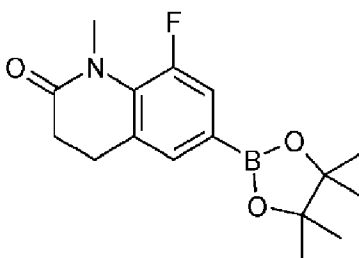
A 0 °C, se añadió gota a gota NBS (0,62 g, 3,5 mmol) a una solución de 8-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,52 g, 3,2 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas antes de tratarse con agua. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó al vacío, dando el compuesto del título (0,65 g, 85 %) en forma de un sólido blanco. EM: 244,1 (M+H)⁺.

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



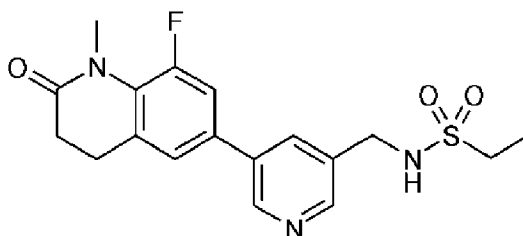
Una solución de 6-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,21 g, 0,86 mmol) en DMF (2 ml) se trató con *tert*-butoxido potásico (0,19 g, 1,72 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos antes de añadir yoduro de metilo (0,18 g, 1,29 mmol). Tras agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se trató con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, se obtuvo el producto bruto (0,18 g, 80 %) en forma de 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



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

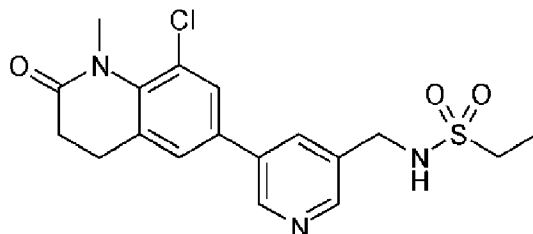
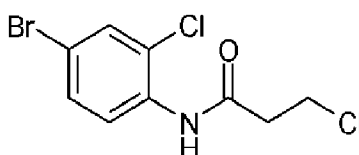
[F] [5-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



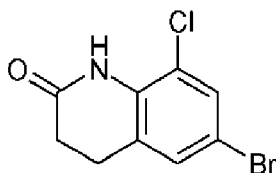
Se preparó una mezcla de 8-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (20 mg, 0,066 mmol), (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (producto intermedio A-11, 27,4 mg, 0,098 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paldio (II) (4,6 mg, 0,0066 mmol) y solución acuosa de carbonato sódico (2 N, 0,07 ml) en DMF (1 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, dando el compuesto del título (12,4 mg, 50 %) en forma de un sólido blanco. EM: 378,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 209

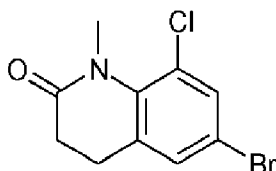
[5-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico

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

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 añadió cloruro de 3-cloropropionilo (21,65 g, 0,17 mol) gota a gota a 15 °C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se lavó con agua y después con ácido clorhídrico (2 N, acuoso). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto del título (10,9 g, rendimiento: 90 %) en forma de un sólido blanco.

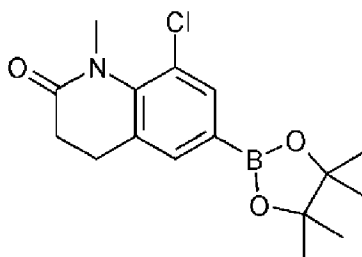
[B] 6-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

Un matraz de 500 ml secado a la llama equipado con una barra de agitación magnética se cargó con *N*-(4-bromo-2-clorofenil)-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, el matraz se calentó hasta 140 °C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató lentamente con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano), dando el compuesto del título (7,0 g, 27 %) en forma de un sólido blanco.

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

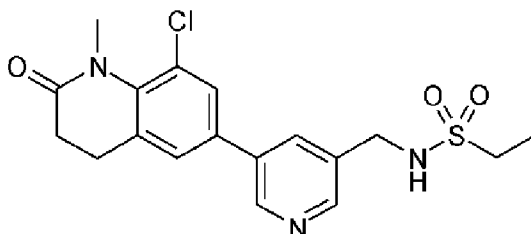
Se trató una solución de 6-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (7,0 g, 26,9 mmol) en DMF (100 ml) con *tert*-butoxido potásico (6,0 g, 53,8 mmol) a 0 °C por porciones. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos antes de añadir yoduro de metilo (5,0 g, 35,0 mmol). Después de agitar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

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



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*(difenilfosfino)-ferroceno-dicloropaldio (II) (30,7 mg, 0,04 mmol) y acetato de potasio (0,247 g, 2,52 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó en un microondas a 80 °C durante la noche. Tras la dilución con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano), dando el compuesto del título (0,17 g, 63 %) en forma de un sólido blanco.

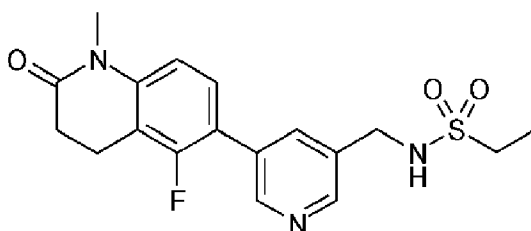
[E] [5-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



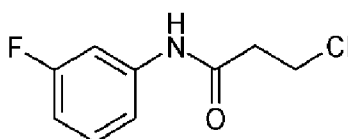
Bajo protección de argón, se añadió cloruro de *bis*(trifenilfosfin)paladio (II) (4 mg, 0,05 mmol) seguido de una solución acuosa 1 N de Na₂CO₃ (1 ml), a una solución de 8-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (160 mg, 0,5 mmol) y ácido etanosulfónico (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida (producto intermedio A-11, 158 mg, 0,6 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó después en un microondas a 110 °C durante 45 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un producto en bruto que luego se purificó mediante HPLC preparativa, dando el compuesto del título (65 mg, 45 %) en forma de un sólido blanco. EM: 394,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 210

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

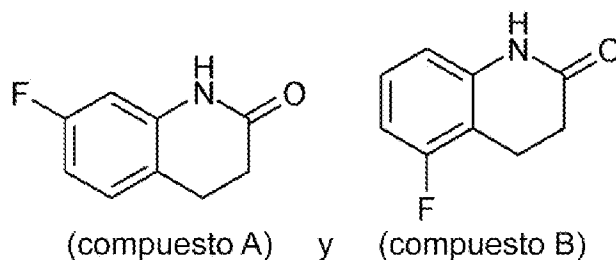


[A] 3-cloro-N-(3-fluorofenil)-propionamida



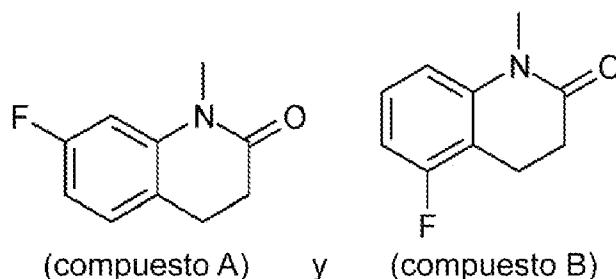
A una solución de 3-fluoroanilina (10 ml, 104,02 mmol) en DCM (100 ml), se añadieron piridina (21 ml, 260,2 mmol) y cloruro de 3-cloropropionilo (12 ml, 124,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente hasta que todo el material de partida desapareció, como se muestra en el análisis por LC-MS. La mezcla de reacción se diluyó luego con H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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



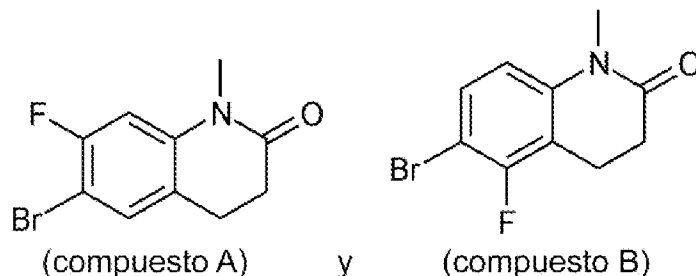
Un matraz de 50 ml secado a la llama equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 3-cloro-*N*-(3-fluorofenil)-propionamida (10 g, 49,6 mmol) y AlCl_3 (23,1 g, 173,6 mmol). En un baño de aceite precalentado, el matraz se calentó hasta 120~125 °C durante 2 horas hasta que la LC-MS indicó que la reacción se había completado. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató lentamente con agua helada. Tras la extracción con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido blanco en forma de una mezcla en bruto de dos productos regioisoméricos (A:B) en una proporción de 5,3:1. (7,63 g, 93,2 %).

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



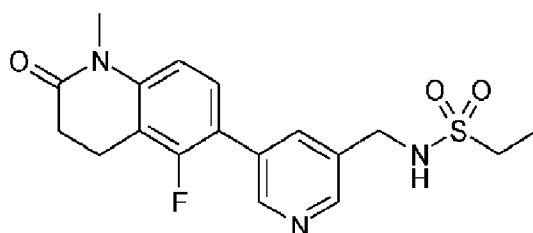
A una solución helada de una mezcla de 7-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona y 5-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (16,5 g, 0,1 mol) en DMF (200 ml) se añadió **terc**-butoxido potásico (22,4 g, 0,2 mol) en 2 partes. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min antes de añadir MeI (25,4 g, 0,18 mol). Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA lentamente y se agitó a TA durante la noche. Luego se diluyó con EtOAc (500 ml) y se vertió en 200 ml de solución ac. 1 M de HCl. Tras la extracción con EtOAc (200 ml, 3 veces), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, dando los compuestos del título en bruto en forma de aceite (16,0 g, 89 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[D] 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



A una solución helada de la mezcla de 7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona y 5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (16,0 g, 89,4 mmol) en DMF (200 ml) se añadió NBS (16,0 g, 89,4 mmol). Tras la adición, la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 3 horas. Cuando la LC-MS indicó la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml) y se vertió en 500 ml de agua. La capa acuosa se extrajo luego con EtOAc (200 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, dando el compuesto bruto del título en forma de aceite (18,0 g, 78 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

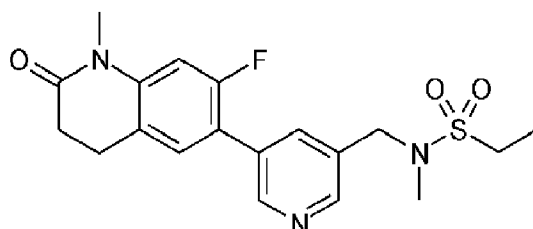
[E] [5-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación de los productos 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 potásico y PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂ y el producto de reacción se hizo reaccionar posteriormente con (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida ácido etanosulfónico (producto intermedio A-11) de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45. El producto de reacción en bruto se separó mediante HPLC preparativa, dando la [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico (ejemplo 16), así como el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM: 378,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 211

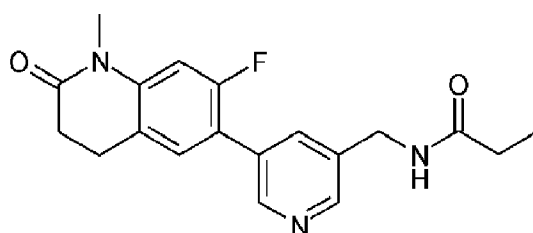
[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida de ácido etanosulfónico



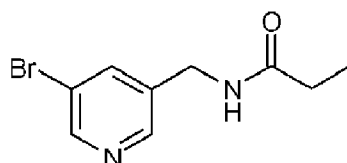
A una solución de [5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico (ejemplo 16, 0,15 g, 0,39 mmol) en DMF (5 ml), se añadió *tert*-butoxido potásico (67,2 mg, 0,60 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C antes de añadir gota a gota yoduro de metilo (84,6 mg, 0,6 mmol). Tras agitar durante 2 horas, la mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con agua y salmuera en secuencia, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 5 % en diclorometano), dando el compuesto del título (93 mg, 60 %) en forma de un sólido blanco. EM: 392,1(M+H)⁺.

Ejemplo 212

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



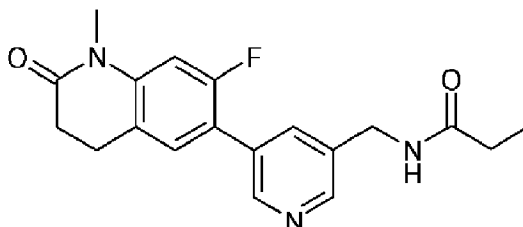
[A] N-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-propionamida



A una solución de propionamida (146 mg, 2,0 mmol) en DMF (10 ml), se añadió NaH (61 mg, 2,4 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de añadir 3-bromo-5-clorometil-piridina (producto intermedio A-12 [A], 412 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir agua. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron con

Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida, dando el compuesto del título (400 mg, 82 %) en forma de un sólido.

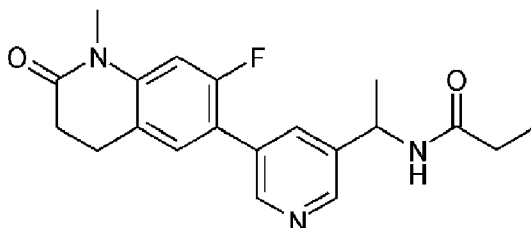
[B] *N*-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida



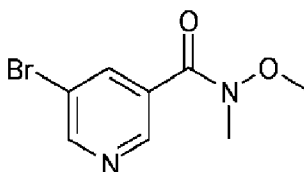
A una mezcla de 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-22, 168 g, 0,55 mmol) y *N*-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-propionamida (122 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 ml), purgado con argón durante 1 min, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (38 mg, 0,054 mmol) y solución ac. 1 N de Na₂CO₃ (2,5 ml). Después, la mezcla de reacción resultante se calentó en un microondas a 110 °C durante 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 ml) y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó después mediante HPLC preparativa, dando el compuesto del título (30 mg, 18 %) en forma de un sólido blanco. EM: 342,1(M+H)⁺.

Ejemplo 213

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

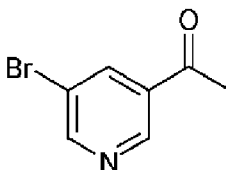


A] 5-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-nicotinamida



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 añadió HOBt (400 mg, 0,3 mmol), EDCI (2,09 g, 11 mmol) y Et₃N (1,11 g, 11 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida, dando el compuesto del título (2,08 g, 85 %) en forma de un sólido.

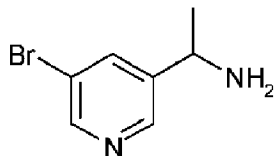
[B] 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanona



A una solución de 5-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-nicotinamida (2,08 g, 8,5 mmol) en THF (20 ml), se añadió MeMgBr (1,52 g, 12,75 mmol) a -78 °C. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que se inactivara con agua. Tras la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó

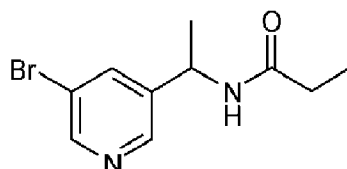
sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida, dando el compuesto del título (1,5 g, 88 %).

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



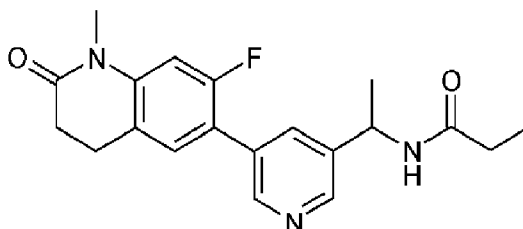
A una solución de 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol (400 mg, 2 mmol) en amoníaco metanólico (10 ml), se añadió Ti(O-*i*Pr)₄ (1,14 g, 4 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. Tras enfriar hasta 0 °C, se añadió NaBH₄ a la mezcla y se dejó calentar hasta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

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



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). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrarse hasta secarse. El residuo se redisolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, dando el compuesto del título (200 mg, 78 %).

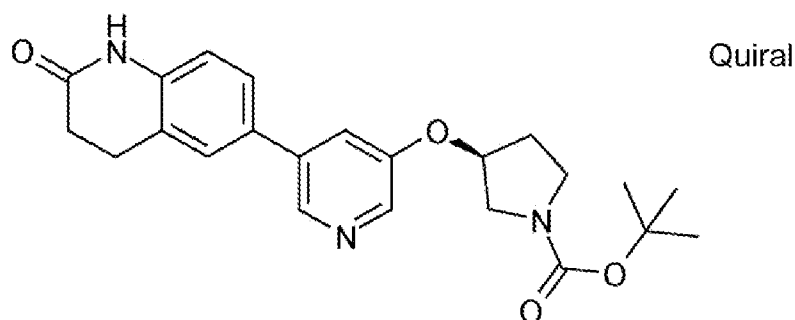
[E] (rac)-*N*-[1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil]-propionamida



A una mezcla de 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-22, 168 g, 0,55 mmol) y (rac)-*N*-[1-(5-bromo-piridin-3-il)-metil]-propionamida (125 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 ml), purgado con argón durante 1 min, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (38 mg, 0,054 mmol) y solución ac. 1 N de Na₂CO₃ (2,5 ml). Después, la mezcla de reacción resultante se calentó en un microondas a 100 °C durante 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 ml) y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃s (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó luego mediante HPLC preparativa, dando el compuesto del título (35 mg, 20 %) en forma de un sólido blanco. EM: 356,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 214

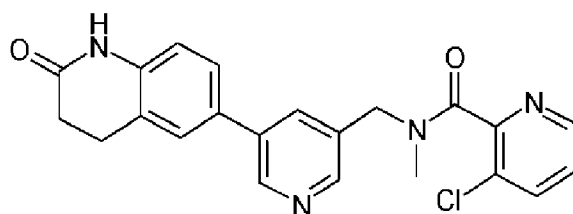
Éster *tert*-butílico de ácido (S)-3-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pírrolidin-1-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, la 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (producto intermedio A-34) se acopló al éster *tert*-butilico de ácido (S)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (producto intermedio A-29), dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo gris oscuro. EM: 410,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 215

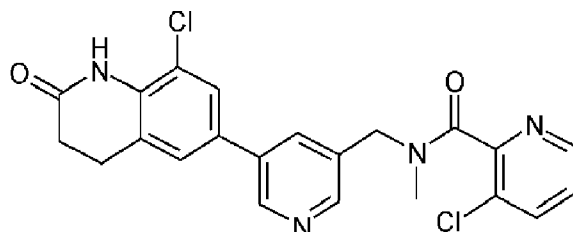
Metil-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, la 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 la *N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)-3-cloro-*N*-metilpicolinamida (intermedio A-57), dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color pardo claro. EM: 407,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 216

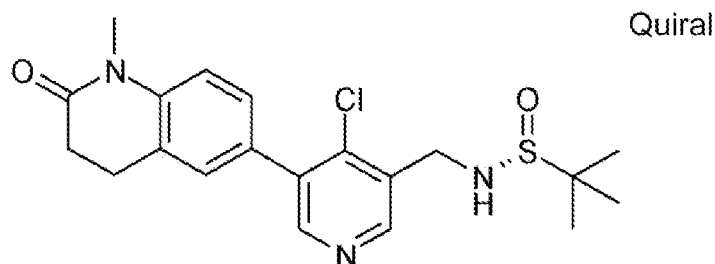
[5-(8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 203, la metil-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico (ejemplo 215) se hizo reaccionar con *N*-cloro-succinimida, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. EM: 441,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 217

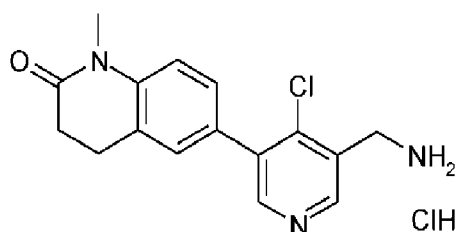
[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico



Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, la 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1) se acopló a (R)-N-((5-bromo-4-cloropiridin-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (producto intermedio A-58), dando el compuesto del título en forma de un sólido naranja. EM: 406,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 218

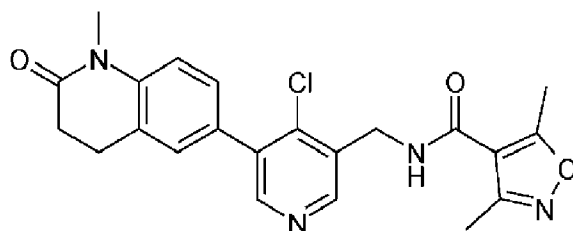
Clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-cloro-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



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

Ejemplo 219

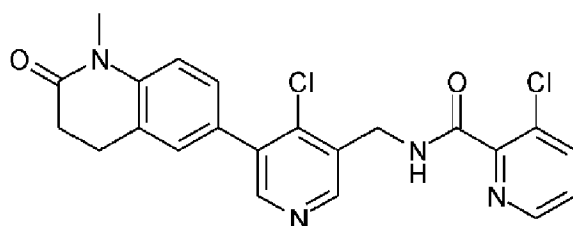
[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico



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 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 la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se vertió en de NaHCO_3 (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 5 %, dando el compuesto del título (0,03 g, 48 %) en forma de un sólido incoloro. EM: 425,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 220

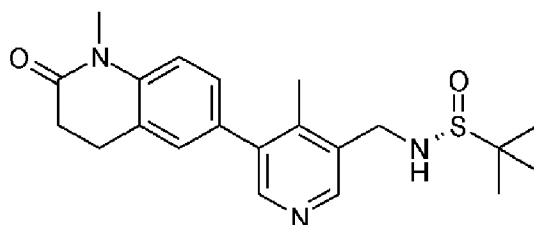
[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, el clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-cloro-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 218) se acopló con ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. EM: 441,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 221

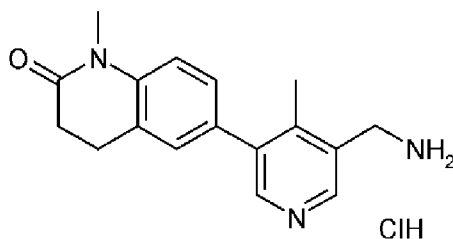
[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico



Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, la 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1) se ha acoplado a (5-bromo-4-metil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (producto intermedio A-59), dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. EM: 386,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 222

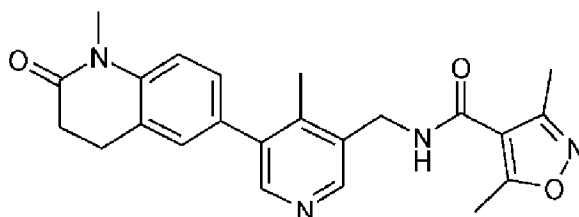
Clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



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

Ejemplo 223

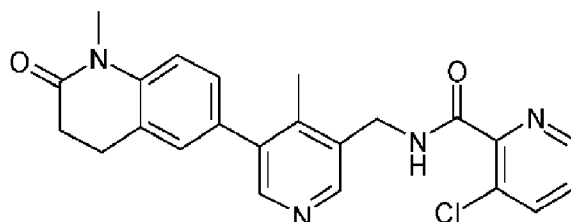
[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico



Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 219, el clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 222) se acopló con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. EM: 405,5 ($M+H^+$).

5 Ejemplo 224

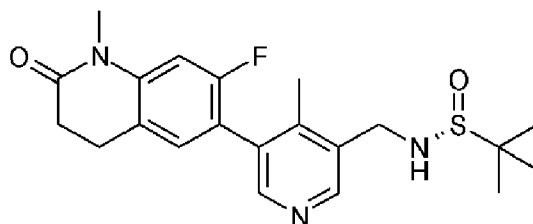
[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, el 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, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: 421,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 225

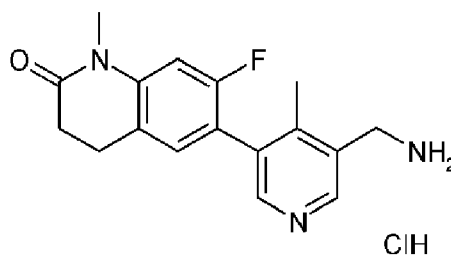
[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico



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

Ejemplo 226

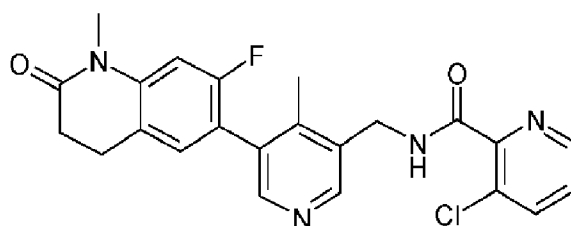
Clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



Por analogía con el 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-il-metil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (ejemplo 225) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. EM: 300,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 227

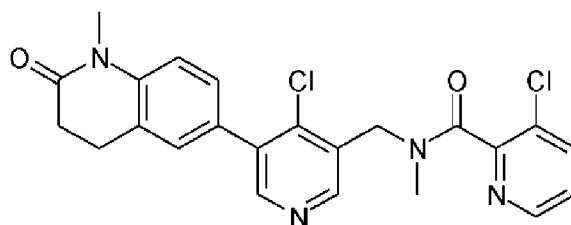
[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, el clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 226) se acopló con ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: 439,4 (M+H⁺).

Ejemplo 228

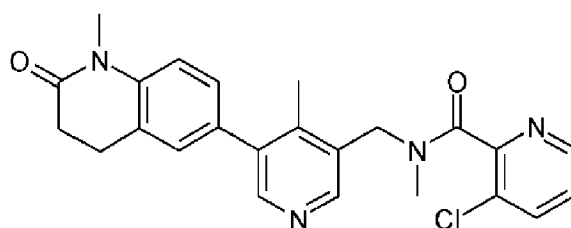
[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



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

Ejemplo 229

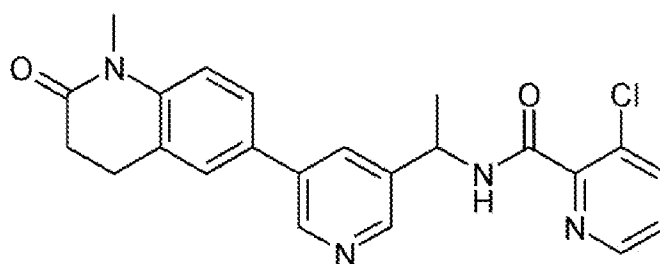
Metil-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 195, la [4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico (ejemplo 224) se ha hecho reaccionar con hidruro de sodio y yoduro de metilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color pardo 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 de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico

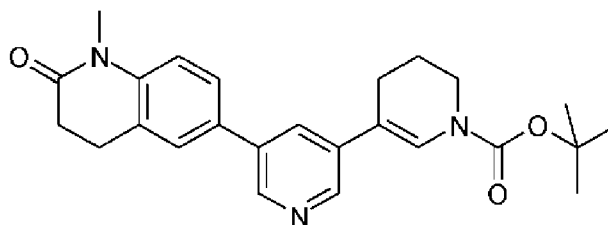


(R o S)

De forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 74, el 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, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: 421,4 (M+H⁺).

Ejemplo 231

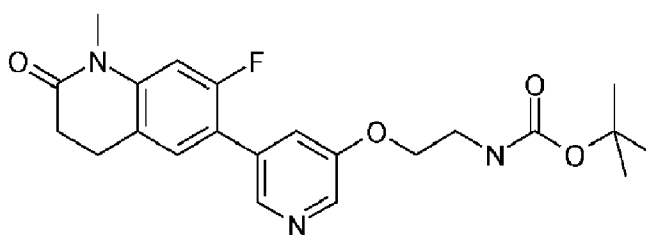
Éster *terc*-butílico de ácido 5'-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6-dihidro-4*H*-[3,3']bipiridinil-1-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, la 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 (producto intermedio A-1) y la 3,5-dibromo piridina también con un procedimiento como el utilizado para la preparación del ejemplo 45) se ha acoplado al éster *terc*-butílico de ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. EM: 420,5 (M+H⁺).

Ejemplo 232

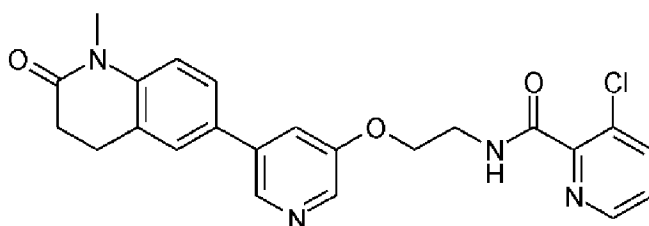
Éster *terc*-butílico de ácido {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-carbámico



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

Ejemplo 233

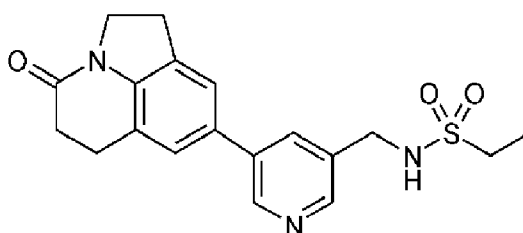
{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



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

Ejemplo 234

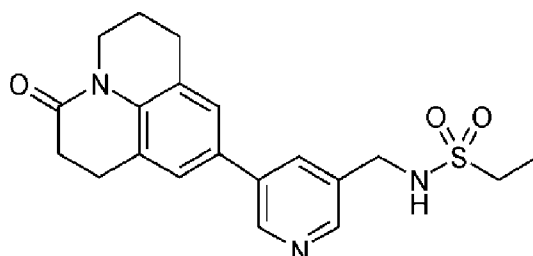
[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrolo [3,2,1-il]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



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

Ejemplo 235

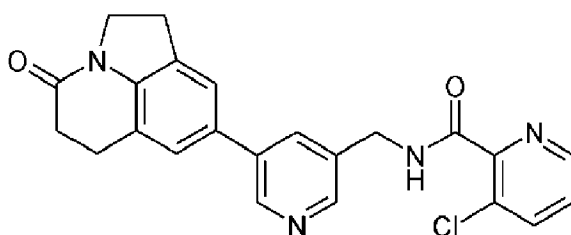
[5-(3-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-il] quinolin-9-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, la 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',5,5,5', 5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio A-1 [B]) se ha acoplado a (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido etanosulfónico (producto intermedio A-11), dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. EM: 386,2 (M+H⁺).

Ejemplo 236

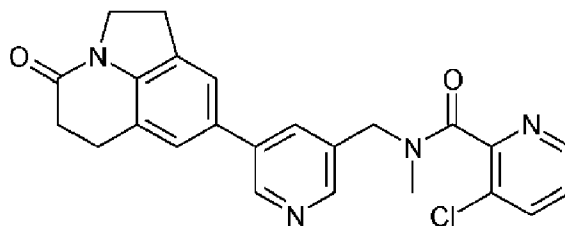
[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2,1-il]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, la 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*]quinolin-4(2*H*)-ona se ha acoplado a *N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)-3-cloropicolinamida (producto intermedio A-56), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. EM: 419,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 237

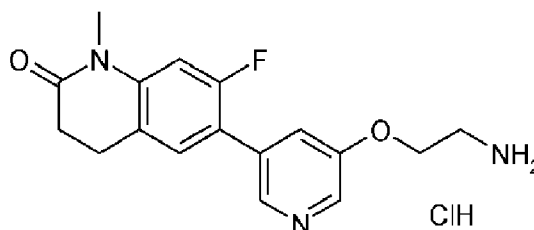
Metil-[5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 195, la *N*-metilación de [5-(4-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-8-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico (ejemplo 236) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. EM: 433,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 238

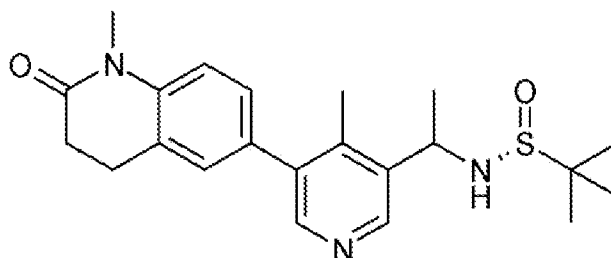
Clorhidrato de 6-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, la reacción del éster *terc*-butilico de 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 en forma de 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 de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

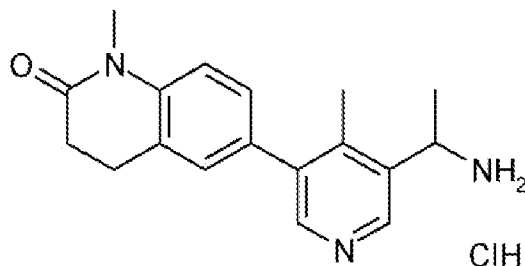


(R o S)

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-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1) con [(R o S)-1-(5-bromo-4-metil-piridin-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (producto intermedio A-60) dio el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color de color pardo 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

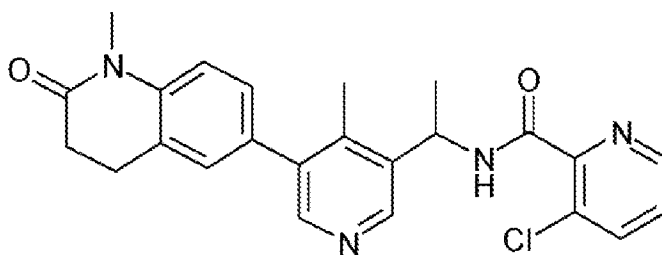


(R o S)

Por analogía con el 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-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (ejemplo 239) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. EM: 296,5 (M+H⁺).

Ejemplo 241

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

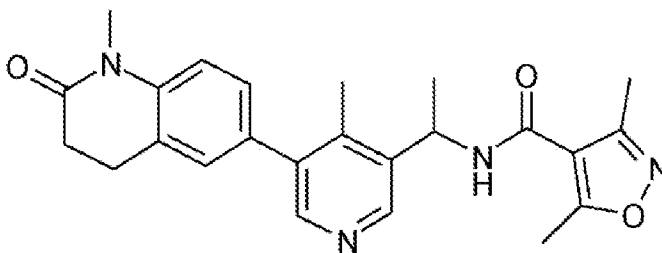


(R o S)

Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, el 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 acopló con ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: 435,6 (M+H⁺).

Ejemplo 242

{(R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico

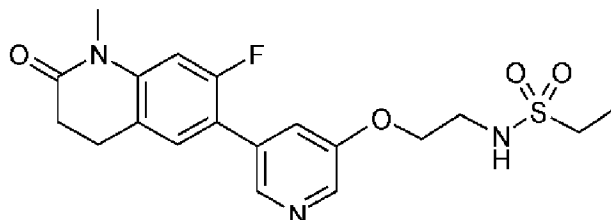


(R o S)

Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 219, el clorhidrato de 6-[5-((R o S)-1-aminoetil)-4-metil-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 240) se ha acoplado con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. EM: 419,6 (M+H⁺).

5 Ejemplo 243

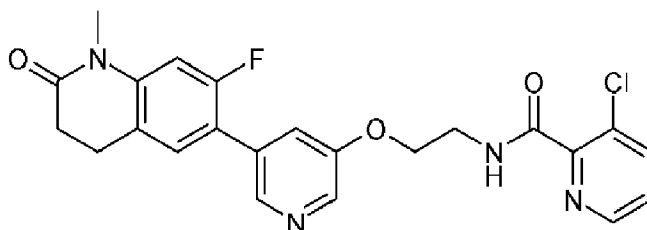
{2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico



Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 38, el clorhidrato de 6-[5-(2-aminoetoxi)-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 en forma de un sólido amorfo anaranjado. EM: 408,4 (M+H⁺).

Ejemplo 244

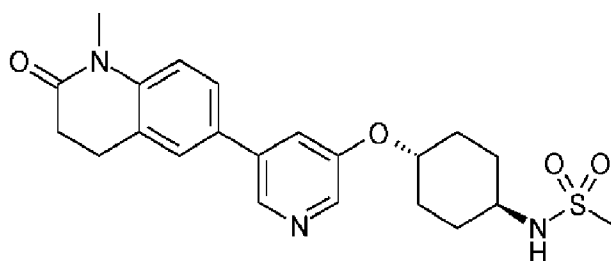
{2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, el clorhidrato de 6-[5-(2-aminoetoxi)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 238) se acopló con ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. EM: 455,3 (M+H⁺).

Ejemplo 245

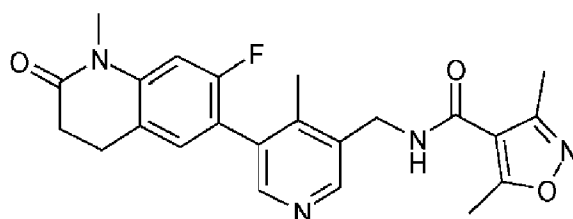
N-{(*trans*)-4-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-metanosulfonamida



Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 38, el clorhidrato de 6-[5-((*trans*)-4-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 en forma de un sólido amorfo amarillo claro. EM: 430,4 (M+H⁺).

Ejemplo 246

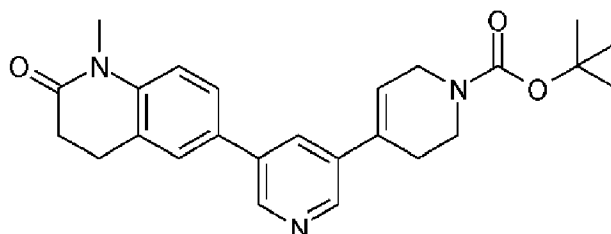
[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 219, el clorhidrato de 6-(5-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 226) se acopló con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: 423,6 (M+H⁺).

Ejemplo 247

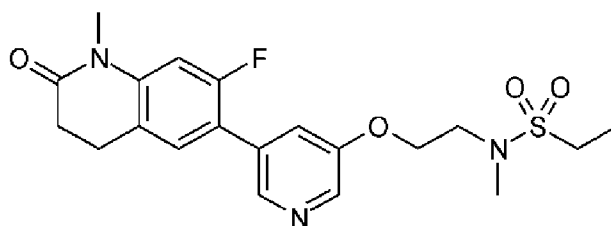
Éster *terc*-butílico de ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico



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

Ejemplo 248

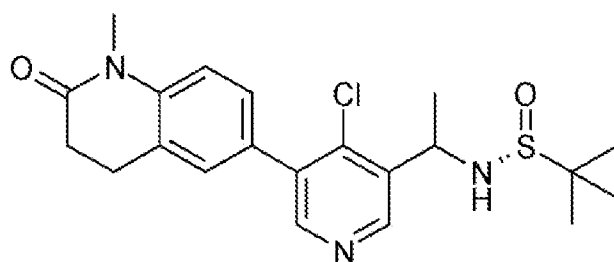
{2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-metil-amida de ácido etanosulfónico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 195, se ha hecho reaccionar {2-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-etil}-amida de ácido etanosulfónico (ejemplo 243) con hidruro sódico y yoduro de metilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo naranja. EM: 422,4 (M+H⁺).

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 de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

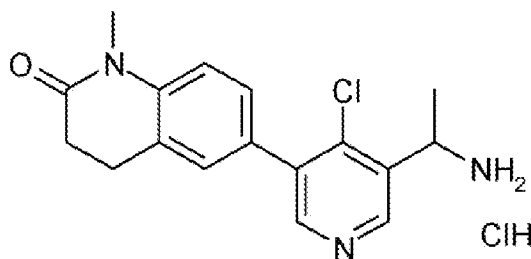


(R o S)

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-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-1) con [(R o S)-1-(5-bromo-4-cloro-piridin-3-il)-etil]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (producto intermedio A-61) dio el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. EM: 420,4 (M+H⁺).

Ejemplo 250

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

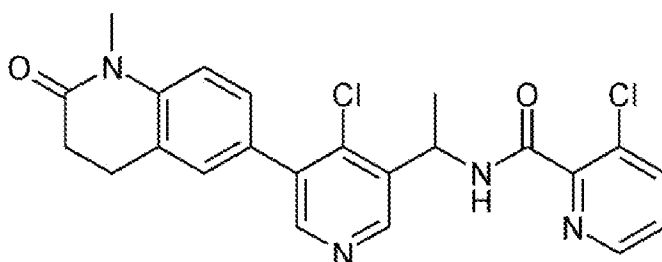


(R o S)

Por analogía con el 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-tetrahydro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (ejemplo 249) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. EM: 316,4 (M+H⁺).

Ejemplo 251

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

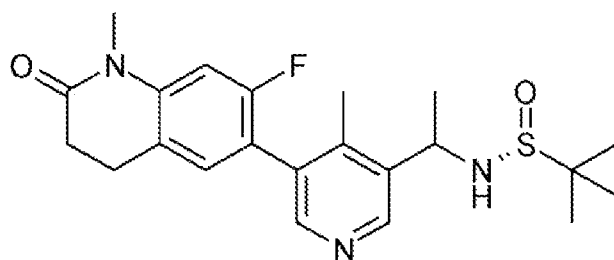


(R o S)

Por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, el 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 acopló con ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: 455,5 (M+H⁺).

Ejemplo 252

{(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 de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

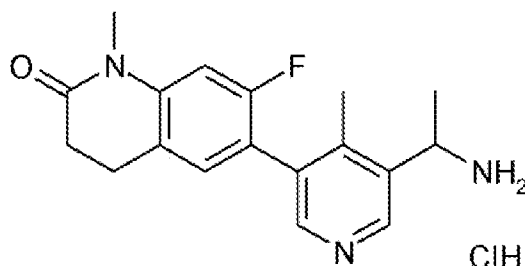


(R o S)

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 45, la reacción del 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (producto intermedio A-22) con [(R o S)-1-(5-bromo-4-metil-piridin-3-il)-etil]-amida ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (producto intermedio A-60) dio el compuesto del título en forma de un sólido amorfo amarillo. EM: 418,5 (M+H⁺).

Ejemplo 253

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



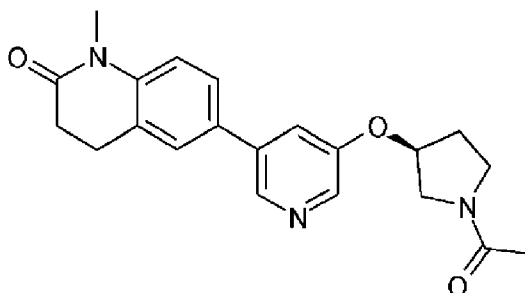
ClH

(R o S)

Por analogía con el 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-tetrahydroquinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (ejemplo 252) con cloruro de hidrógeno (en dioxano) en metanol dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. EM: 314,5 (M+H⁺).

Ejemplo 254

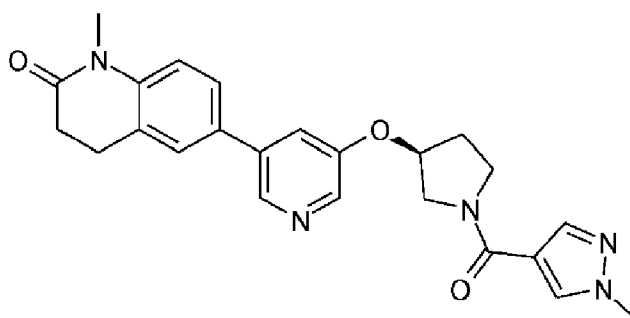
6-[5-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



Por analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 76, el clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 60) se hizo reaccionar con clorhidrato de acetilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: 366,4 (M+H⁺).

Ejemplo 255

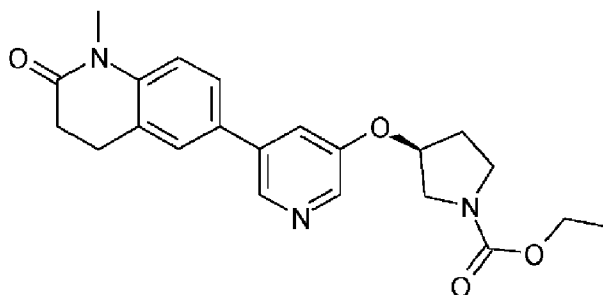
1-metil-6-[5-[(S)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



A una solución de clorhidrato de 1-metil-6-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,04 g, 0,111 mmol, ejemplo 60), ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,021 g, 0,167 mmol) y base de Hunig (0,036 g, 0,278 mmol) en EtOAc (2 ml), se añadió una solución de anhídrido del ácido propilfosfónico (trímero cíclico) (50 % en EtOAc, 0,177 ml, 0,25 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se vertió en una solución sat. de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 10 %, dando el compuesto del título (0,036 g, 75,1 %) en forma de un sólido amorfo incoloro. EM: 432,4 (M+H⁺).

Ejemplo 256

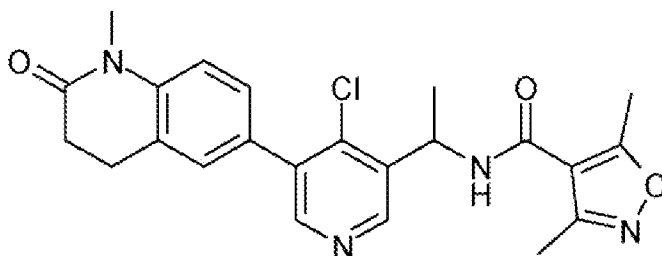
Éster etílico de ácido (S)-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 76, el 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 éster etílico de ácido clorofórmico, dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo amarillo claro. EM: 396,5 (M+H⁺).

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 de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico

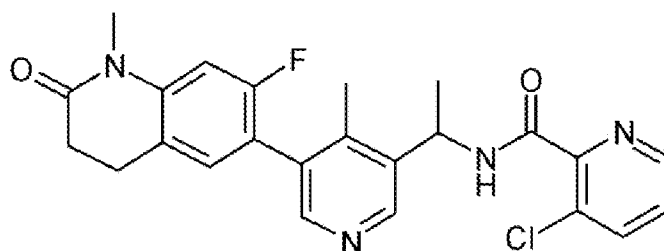


(R o S)

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 219, el 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 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. EM: 439,4 (M+H⁺).

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 de ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico

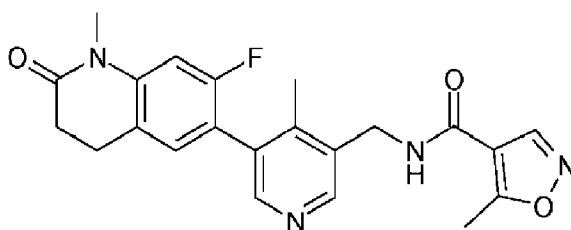


(R o S)

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 75, el 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, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. EM: 453,4 (M+H⁺).

Ejemplo 259

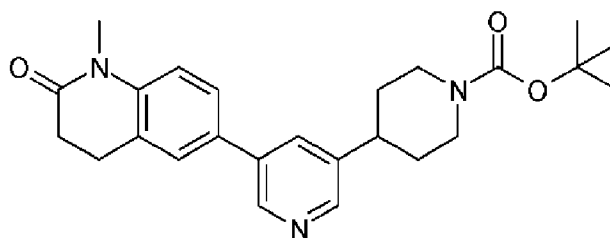
[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 219, el 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, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. EM: 409,6 (M+H⁺).

Ejemplo 260

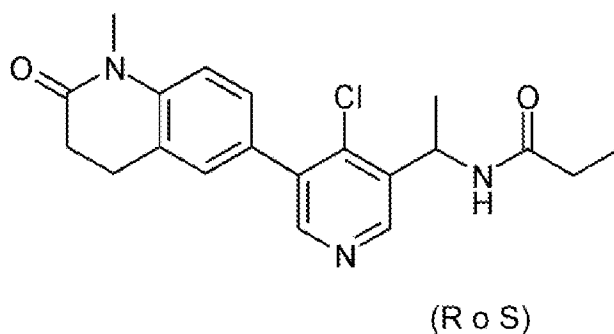
Éster *terc*-butílico de ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico



El éster *terc*-butílico de ácido 5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-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) se hizo pasar por el cubo H durante 2 h (caudal: 0,5 ml/min; temperatura: 60 °C; catalizador: 10 % de Pd/C (THS 01111); modo de hidrógeno completo). La solución resultante se evaporó a sequedad, dando el compuesto del título (0,106 g, 74 %) en forma de un sólido amorfo amarillo. EM: 422,5 (M+H⁺).

Ejemplo 261

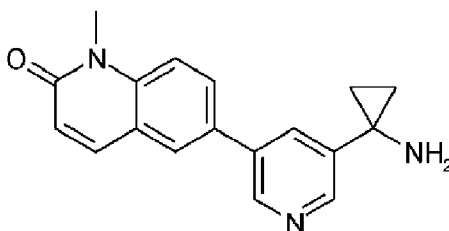
N-((R o S)-1-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil)-propionamida



Por analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 76, el 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 hecho reaccionar con clorhidrato de propionilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: 372,5 (M+H⁺).

Ejemplo 262

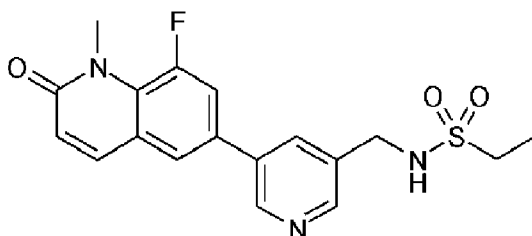
6-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-quinolin-2-ona



A la solución de ácido 1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il) piridin-3-il) ciclopropanocarboxílico (ejemplo 59 [C], 0,3 g, 0,931 mmol) en tolueno (15 ml), se añadieron TEA (0,141 g, 1,4 mmol) y difenilfosforilazida (0,384 g, 1,4 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en THF (30 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió una solución de KOtBu (0,627 g, 5,58 mmol) en THF (13 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C y después durante una noche a temperatura ambiente temperatura. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se preadsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 10 %, dando un sólido amorfo amarillo (0,104 g). A continuación, este material se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX, eluyendo con un gradiente de MeOH-H₂O (TEA al 0,05 %), dando el compuesto del título (0,02 g, 7 %) en forma de un sólido amorfo incoloro. EM: 292,3 (M+H⁺).

Ejemplo 263

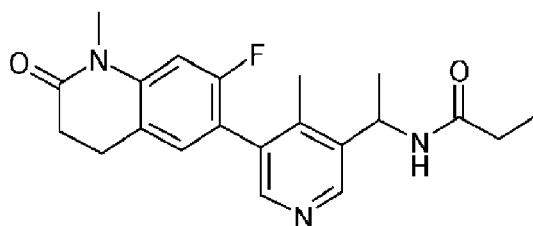
[5-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico



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 de ácido etanosulfónico (producto intermedio A-11, 27,4 mg, 0,098 mmol), cloruro de *bis*(trifenilfosfina)-paladio (II) (4,6 mg, 0,0066 mmol) y disolución acuosa de carbonato sódico (2 N, 0,07 ml) en DMF (1 ml) se calentó en un microondas hasta 120 °C durante 30 minutos. Tras la dilución de la mezcla de reacción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó después mediante HPLC preparativa, dando el compuesto del título (2,5 mg, 10 %) en forma de un sólido blanco. EM: 376,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 264

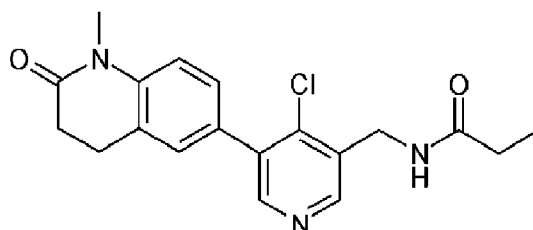
N-[(R o S)-1-[5-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-4-metil-piridin-3-il]-etil]-propionamida



Por analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 76, el 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 hecho reaccionar con cloruro de propionilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. EM: 370,6 (M+H⁺).

Ejemplo 265

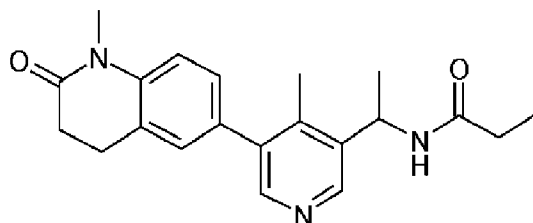
N-[4-cloro-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida



Por analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 76, el 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, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. EM: 358,4 (M+H⁺).

Ejemplo 266

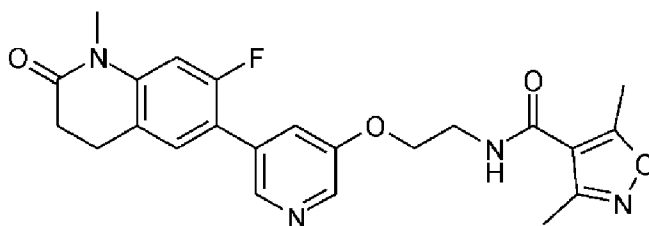
N-((R o S)-1-[4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-piridin-3-il]-etil)-propionamida



Por analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 76, el 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, dando el compuesto del título en forma de 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 de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 219, el 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, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: 439,4 (M+H⁺).

Ejemplo A

Un compuesto de fórmula (I) se puede usar de una manera conocida en sí como principio 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

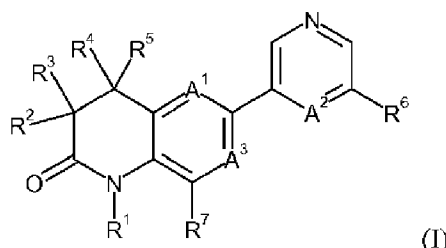
Un compuesto de fórmula (I) se puede usar de una manera conocida en sí como principio activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

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)

en donde

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;
 R^4 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
 R^5 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
 R^6 es H o R^8 , en donde, en caso de que R^6 sea H, entonces al menos uno de A^1 y A^3 es N;
 R^7 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
 o R^1 y R^7 , junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
 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;
 R^{11} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
 o R^{10} y R^{11} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un doble enlace;
 R^{12} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
 o R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo o un heterocicloalquilo;
 R^{13} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
 R^{14} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;
 o R^{10} y R^{14} forman juntos $-(CH_2)_t-$;
 R^{15} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcohalquilo, haloalcohalquilo o hidrohalquilo;
 R^{16} 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 donde fenilalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidrohalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcohalquilo, cicloalquilalcohalquilo, alcoxi, alcohalquilo, haloalcoxi, haloalcohalquilo, alcohalcoxi, alcohalcohalquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, hidróxi, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en donde el amino sustituido, el aminoalquilo sustituido y el aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidrohalquilo y alcohalquilo, en donde 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;
 o R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en donde el heterocicloalquilo sustituido y el heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;
 o R^{13} y R^{15} , junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido, en donde el heterocicloalquilo sustituido está sustituido con R^{23} , R^{24} y R^{25} ;

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

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

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 donde el arilo sustituido, el heterocicloalquilo sustituido y el heteroarilo sustituido están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquialquilo, halocicloalquialquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en donde el amino sustituido, el aminoalquilo sustituido y el aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquialquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

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

A^1 es CR^{20} o N ;

 A^2 es CR^{21} o N :

A^3 es CR^{22} o N , en donde al menos uno de A^1 , A^2 y A^3 es N .

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;

R²³, R²⁴ y R²⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre 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, hidroxilo, oxo, ciano, triazolilalquilo, tetrazolilalquilo, amino, amino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo y cicloalquilcarbonilaminoalquilo, en donde el amino sustituido, el aminoalquilo sustituido y el aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

en donde, 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} , junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos forman 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, hidroxilo, ciano, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, en donde amino sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilo, y $-C(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, en donde R^{18} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, alcóxialquilo o haloalcóxialquilo;

m es cero o 1, en donde, 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:

q es cero, 1 o 2:

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

t es cero, 1 o 2:

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en donde R³ es H o alquilo.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R⁶ es R⁸.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹⁰ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹¹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^{15} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o hidroxialquilo.
- 5 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde 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 donde 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.
- 10 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^{18} es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en donde el arilo sustituido, el heterocicloalquilo sustituido y el heteroarilo sustituido están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo y halógeno.
- 15 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde A^1 es N.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde A^2 es N.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde A^3 es N.
- 20 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionado entre
- 25 [5-(5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etanosulfónico
6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona
1-metil-6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona
6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
6-(6-bencilamino-pirazin-2-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
7-fluoro-6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
30 6-(6-bencilamino-pirazin-2-il)-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
éster *terc*-butílico de ácido 6-[6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirazin-2-il]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxílico
6-[6-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirazin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
35 6-[6-[6-(3-metoxi-isoxazol-5-carbonil)-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il]-pirazin-2-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
1-metil-6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1H-[1,7]naftiridin-2-ona
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.
- 45 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador terapéuticamente inerte.
- 50 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, el hiperaldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.
- 55
- 60
- 65