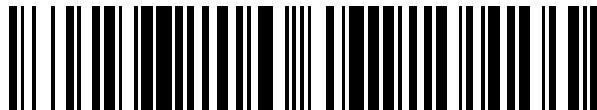


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 862 648**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
C07D 213/79 (2006.01) **A61K 31/4709** (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01) **A61K 31/4436** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2015 PCT/US2015/037812**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15200709**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2015 E 15811523 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2020 EP 3160952**

(54) Título: **Inhibidores de la histona desmetilasa**

(30) Prioridad:

25.06.2014 US 201462017201 P

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

07.10.2021

(73) Titular/es:

**CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC.
(100.0%)
9393 Towne Centre Drive, Suite 110
San Diego, CA 92121, US**

(72) Inventor/es:

**BOLOOR, AMOGH;
CHEN, YOUNG, K. y
WALLACE, MICHAEL, BRENNAN**

(74) Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 862 648 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la histona desmetilasa

Referencia cruzada

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos 62/017,201, presentada el 25 de junio de 2014.

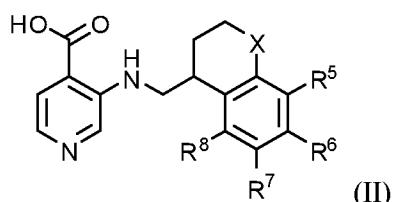
Antecedentes

10 Existe una necesidad en la técnica de un tratamiento eficaz del cáncer y la enfermedad neoplásica. El documento WO 2013/143597 A1 se refiere a los inhibidores de enzimas desmetilasas.

Breve resumen de la invención

15 En la presente descripción se proporcionan compuestos derivados de piridina sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Los compuestos y las composiciones en cuestión son útiles para la inhibición de la desmetilasa de histonas. Además, los compuestos y las composiciones objeto de la invención son útiles para el tratamiento del cáncer, tales como el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el cáncer 20 de vejiga, el cáncer de pulmón y/o el melanoma y similares. Los compuestos derivados de piridina sustituidos descritos en la presente se basan en un anillo de piridina disustituido que lleva en la posición 4 un ácido carboxílico, un éster del ácido carboxílico o un bioisótero del ácido carboxílico del mismo y en la posición 3 un grupo amino sustituido.

25 Una modalidad proporciona un compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de Fórmula (II):



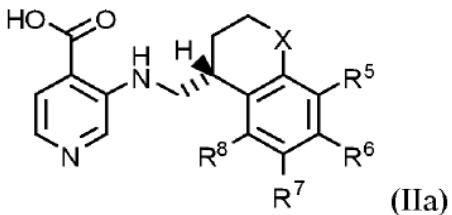
35 en donde,

X es O o CH₂;

40 R⁶ se selecciona de heterociclo opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, heterociclalquilo 45 opcionalmente sustituido, heterociclalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-SO₂- opcionalmente sustituido, heteroaril-S- opcionalmente sustituido o -N(R¹)(R²), donde R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido; y cada R⁵, R⁷ y R⁸ se elige independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, carbociclo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, carbocicloxi C₃-C₇ opcionalmente sustituido, carbociclalquilo C₄-C₁₂ opcionalmente sustituido, carbociclalcoxi C₄-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-S- opcionalmente sustituido, aralcoxi C₇-C₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterociclalquilo sustituido, heterociclalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-SO₂-, heteroaril-S- o -N(R¹)(R²) opcionalmente sustituido, en donde R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido;

55 60 con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁷ y R⁸ sea hidrógeno.

Una modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de Fórmula (Ila):



10 en donde,

X es O o CH₂;

R⁶ se selecciona de heterociclo opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-SO₂- opcionalmente sustituido, heteroaril-S- o -N(R¹)(R²) opcionalmente sustituido, en donde R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido; y cada R⁵, R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, carbociclo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, carbocicloxi C₃-C₇ opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo C₄-C₁₂ opcionalmente sustituido, carbocicilalcoxi C₄-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-S- opcionalmente sustituido, aralcoxi C₇-C₁₄ opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo sustituido,

heterocicilalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-SO₂- opcionalmente sustituido, heteroaril-S- o -N(R¹)(R²) opcionalmente sustituido, en donde R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido; con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁷ y R⁸ sea hidrógeno.

35 Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto derivado de piridina sustituido como se describe en la presente descripción, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Una modalidad proporciona la composición como se definió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer. Otras modalidades se definen en las reivindicaciones dependientes.

Descripción detallada de la invención

45 Como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de tales agentes, y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y los equivalentes de las mismas conocidas por los expertos en la técnica, etcétera. Cuando los intervalos se usan en la presente descripción para las propiedades físicas, tales como el peso molecular, o las propiedades químicas, tales como las fórmulas químicas, todas las combinaciones y las subcombinaciones de los intervalos y las modalidades específicas en ellas se destinan a estar incluidas. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o un intervalo numérico significa que el número o el intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o el intervalo numérico puede variar entre el 1 % y el 15 % del número o el intervalo numérico indicado. El término "que comprende" (y los términos relacionados tales como "comprenden" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que en otras ciertas modalidades, por ejemplo, una modalidad de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, que se describen en la presente descripción, puede "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características que se describen.

Definiciones

Como se usa en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se indican a continuación.

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

5 "Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxa" se refiere al radical -O-.

10 "Oxo" se refiere al radical =O.

10 "Tioxo" se refiere al radical =S.

"Imino" se refiere al radical =N-H.

15 "Oximo" se refiere al radical =N-OH.

"Hidrazino" se refiere al radical =N-NH₂.

20 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a quince átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₁₅). En ciertas modalidades, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₃). En ciertas modalidades, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₈). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₈). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₄). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₃). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₂). En otras modalidades, un alquilo comprende un átomo de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁). En otras modalidades, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₅-C₁₅). En otras modalidades, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₅-C₈). En otras modalidades, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₂-C₅). En otras modalidades, un grupo alquilo comprende de dos a diez átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₂-C₁₀). En otras modalidades, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₃-C₅). En otras modalidades, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propilo (*n*-propilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-butilo (*n*-butilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo), 1-pentilo (*n*-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)R^a (donde t es 1 o 2), -S(O)OR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)R^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)N(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclico, carbocicliclalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

45 "Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas modalidades, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)R^a (donde t es 1 o 2), -S(O)OR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)R^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)N(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclico, carbocicliclalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

55 "Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas modalidades, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)R^a (donde t es 1 o 2), -S(O)OR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)R^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)N(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclico, carbocicliclalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

- 5 "Alquíleno" o "cadena de alquíleno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena de alquíleno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquíleno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquíleno o a través de dos carbonos dentro de la cadena. En ciertas modalidades, un alquíleno comprende de uno a ocho átomos de carbono (*por ejemplo*, alquíleno C₁-C₈). En otras modalidades, un alquíleno comprende de uno a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquíleno C₁-C₅). En otras modalidades, un alquíleno comprende de uno a cuatro átomos de carbono (*por ejemplo*, alquíleno C₁-C₄). En otras modalidades, un alquíleno comprende de uno a tres átomos de carbono (*por ejemplo*, alquíleno C₁-C₃). En otras modalidades, un alquíleno comprende de uno a dos átomos de carbono (*por ejemplo*, alquíleno C₁-C₂). En otras modalidades, un alquíleno comprende un átomo de carbono (*por ejemplo*, alquíleno C₁). En otras modalidades, un alquíleno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (*por ejemplo*, alquíleno C₅-C₈). En otras modalidades, un alquíleno comprende de dos a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquíleno C₂-C₅). En otras modalidades, un alquíleno comprende de tres a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquíleno C₃-C₅). A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, una cadena de alquíleno está opcionalmente sustituida por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, R^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)R^a (donde t es 1 o 2), -S(O)OR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)R^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)N(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclico, carbocicliclalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.
- 10 "Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o multicíclicos mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o multicíclicos contiene solo hidrógeno y carbono de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de (4n+2) π -electrones deslocalizados, cíclico, de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillos del que se derivan los grupos arilo incluye, pero no se limita a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") incluye los radicales arilos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclico opcionalmente sustituido, carbocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)R^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)R^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)OR^a (donde t es 1 o 2) and -R^b-S(O)N(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o un alquenileno lineal o ramificado o cadena de alquíleno y R^c es un alquíleno lineal o ramificado o cadena de alquenileno, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.
- 15 "Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquíleno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquíleno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.
- 20 "Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^d-arilo donde R^d es una cadena de alquenileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquenileno.
- 25 "Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^e-arilo, donde R^e es una cadena de alquinileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquinileno.
- 30 "Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquíleno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquíleno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.
- 35 "Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquíleno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquíleno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.
- 40 "Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquíleno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquíleno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.
- 45 "Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquíleno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquíleno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.
- 50 "Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquíleno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquíleno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.
- 55 "Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquíleno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquíleno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.
- 60 "Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquíleno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquíleno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.
- 65 "Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquíleno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquíleno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.

"Carbociclico" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático monocíclico o policíclico estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos condensados o que forman puentes, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En ciertas modalidades, un carbociclico comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras modalidades, un carbociclico comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclico está unido al resto de la molécula por un enlace simple. El carbociclico puede estar saturado (*es decir*, que contiene solo enlaces C-C simples) o insaturado (*es decir*, que contiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples). Un radical carbociclico completamente saturado también se denomina "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclico insaturado también se denomina "cicloalquenilo". Los ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, *por ejemplo*, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales carbociclicos policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (*es decir*, biciclo[2,2,1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]heptanilo y similares. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, el término "carbociclico" incluye radicales carbociclicos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclico opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)R^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)R^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)OR^a (donde t es 1 o 2) and -R^b-S(O)N(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o un alquenileno lineal o ramificado o cadena de alquieno, y R^c es un alquenileno lineal o ramificado o cadena de alquieno, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

"Carbociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^c-carbociclico donde R^c es una cadena de alquieno como se definió anteriormente. La cadena de alquieno y el radical carbociclico están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

"Carbociclilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-carbociclico donde R^c es una cadena de alquieno como se definió anteriormente. La cadena de alquieno y el radical carbociclico están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

"Halo" o "halógeno" se refiere a los sustituyentes bromo, cloro, flúor o yodo.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales fluoro, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclico" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, el radical heterociclico es un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, que puede incluir sistemas de anillos condensados o que forman puentes. Los heteroátomos en el radical heterociclico pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclico está parcial o totalmente saturado. El heterociclico puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del(de los) anillo(s). Los ejemplos de tales radicales heterocílicos incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienilo[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, el término "heterociclico" incluye radicales heterocílicos como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclico opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)R^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)R^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)OR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)N(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o un alquenileno

lineal o ramificado o cadena de alquíleno, y R^c es un alquenileno lineal o ramificado o cadena de alquíleno, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

"N-heterociclico" o "heterociclico unido a N" se refiere a un radical heterociclico como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclico al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclico. Un radical N-heterociclico está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heterociclicos. Los ejemplos de tales radicales N-heterociclicos incluyen, pero no se limitan a, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

"C-heterociclico" o "heterociclico unido a C" se refiere a un radical heterociclico como se definió anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del radical heterociclico al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclico. Un radical C-heterociclico está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heterociclicos. Los ejemplos de tales radicales C-heterociclicos incluyen, pero no se limitan a, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo y similares.

"Heterocicliclalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^c-heterociclico donde R^c es una cadena de alquíleno como se definió anteriormente. Si el heterociclico es un heterociclico que contiene nitrógeno, el heterociclico está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquíleno del radical heterocicliclalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte heterociclico del radical heterocicliclalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclico.

"Heterocicliclalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-heterociclico donde R^c es una cadena de alquíleno como se definió anteriormente. Si el heterociclico es un heterociclico que contiene nitrógeno, el heterociclico está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquíleno del radical heterocicliclalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte heterociclico del radical heterocicliclalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclico.

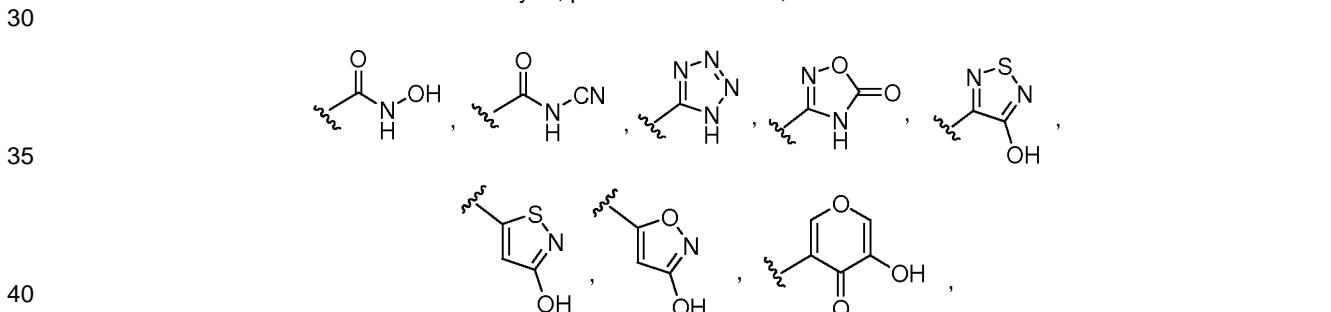
"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en la presente descripción, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de (4n+2) π-electrones deslocalizados, cíclicos, de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas de anillos condensados o que forman puentes. El(Los) heteroátomo(s) en el radical heteroarilo está(n) opcionalmente oxidado(s). Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del(los) anillo(s). Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo,

benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonafotofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrololo, pirazololo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrololo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, el término "heteroarilo" incluye los radicales heteroarilos como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclico opcionalmente sustituido, carbocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)R^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)R^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)OR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)N(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es

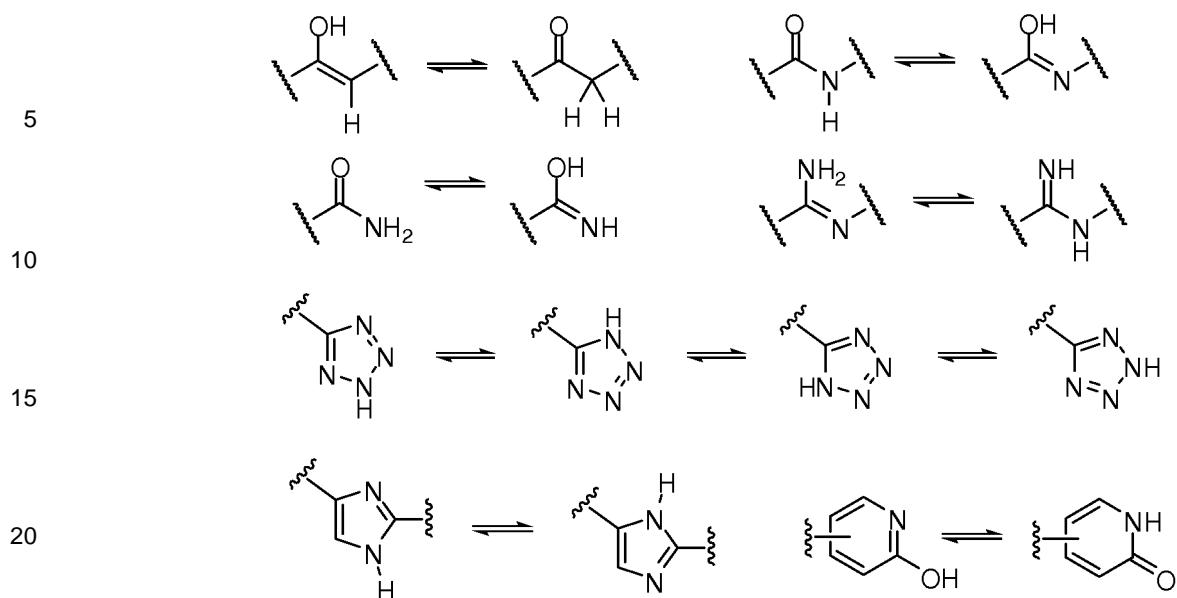
independientemente un enlace directo o un alquenileno lineal o ramificado o cadena de alquieno, y R^c es un alquenileno lineal o ramificado o cadena de alquieno, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

- 5 "N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heteroarilos.
- 10 "C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heteroarilos.
- 15 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^c-heteroarilo, en donde R^c es una cadena de alquieno como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquieno del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquieno. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.
- 20 "Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquieno como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquieno del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquieno. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

Como se usa en la presente descripción, "bioisóster de ácido carboxílico" se refiere a un grupo o porción funcional que presenta propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares a una porción de ácido carboxílico. Los ejemplos de bioisósteros de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a,



- 45 Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, en algunos casos, contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoámericas que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z (por ejemplo, cis o trans). Asimismo, también se pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras y todas las formas tautoméricas. El término "isómero geométrico" se refiere a los isómeros geométricos E o Z (por ejemplo, cis o trans) de un enlace doble alqueno. El término "isómero de posición" se refiere a los isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como orto-, meta- y para-isómeros alrededor de un anillo de benceno.
- 55
- 50
- 55
- 60
- 65
- Un "estereoisoámero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. Se contempla que la descripción proporcionada en la presente abarca los diversos estereoisoámeros y sus mezclas e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisoámeros cuyas estructuras moleculares son imágenes exactas no superponibles entre sí.
- Un "tautómero" se refiere a una molécula en donde es posible un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en la presente descripción pueden, en ciertas modalidades, existir como tautómeros. En circunstancias donde es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluye el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



- 5 "Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia posteriormente descrito puede o no ocurrir y que la descripción incluye los casos en los que el evento o la circunstancia ocurre y los casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilos sustituidos como radicales arilos que no tienen sustitución.
- 10 30 "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye las sales de adición de ácido y de base. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados de piridina sustituidos que se describen en la presente descripción pretende abarcar cualquier y todas las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos que se describen en la presente descripción son las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.
- 15 35 40 45 50 55 "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de cualquier otra manera, indeseables y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos monocarboxílicos y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos aromáticos y alifáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Por lo tanto, las sales ilustrativas incluyen, por lo tanto, sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrógenofosfatos, dihidrógenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (ver, por ejemplo, Berge S.M. y otros, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos pueden prepararse poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con los métodos y las técnicas con los que un experto en la técnica está familiarizado.
- 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 "Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres que no son biológicamente o de cualquier otra manera, indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina,

trípropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-diethylaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaina, etilenodiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Ver Berge y otros, arriba.

5 Como se usa en la presente descripción, "tratamiento" o "tratar", "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en la presente descripción. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

10 15 "Profármaco" significa un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo que se describe en la presente descripción. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte en un compuesto activo *in vivo*, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido o liberación retardada en un organismo mamífero (ver, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

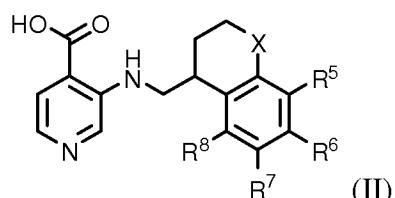
20 25 Se proporciona una discusión sobre los profármacos en Higuchi, T. y otros, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, vol. 14 y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.,

30 35 El término "profármaco" también incluye cualquiera de los portadores unidos covalentemente, que libera el compuesto activo *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describen en la presente descripción, pueden prepararse mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de manera que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto activo original. Los profármacos incluyen los compuestos en donde un grupo hidroxi, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxi libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos y similares.

Compuestos derivados de piridina sustituida

40 45 Se describen en la presente los compuestos derivados de piridina sustituidos que inhiben una enzima desmetilasa de histona. Estos compuestos, y las composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del cáncer y la enfermedad neoplásica. Los compuestos que se describen en la presente descripción, en algunas modalidades, son útiles para tratar el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el cáncer de vejiga, el cáncer de pulmón y/o el melanoma y similares.

50 La invención proporciona un compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de Fórmula (II):



en donde,

60 X es O o CH₂;
R⁶ se selecciona de heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclicoxi opcionalmente sustituido, heterociclicalquilo opcionalmente sustituido, heterociclicalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-SO₂- opcionalmente sustituido, heteroaril-S- o -N(R¹)(R²) opcionalmente sustituido, en donde R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido; y cada R⁵, R⁷ y R⁸ se

selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, carbociclico C₃-C₇ opcionalmente sustituido, carbociclico oxí C₃-C₇ opcionalmente sustituido, carbociclico alquilo C₄-C₁₂ opcionalmente sustituido, carbociclico alcoxi C₄-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-S- opcionalmente sustituido, aralcoxi C₇-C₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclico oxí opcionalmente sustituido, heterociclico alquilo sustituido, heterociclico alcoxi opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-SO₂-opcionalmente sustituido, heteroaril-S-, o-N(R¹)(R²) opcionalmente sustituido en donde R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquilo-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido; con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁷ y R⁸ sea hidrógeno.

Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde X es O. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde X es CH₂. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde cada R⁵, R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

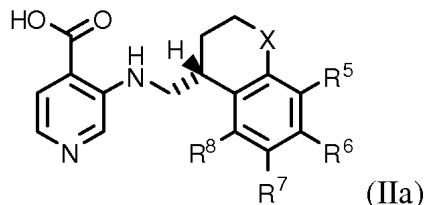
Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁵ es hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁷ es hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁸ es hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁷ y R⁸ son hidrógeno.

Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es heterociclico opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es heterociclico oxí opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es heterociclico alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es heterociclico alcoxi opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es arilo C₆-C₁₀-SO₂-opcionalmente sustituido o heteroaril-S- opcionalmente sustituido.

Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es hidrógeno y R se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquilo-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es alquilo opcionalmente sustituido y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquilo-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es -N(R¹)(R²) y R² es alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es -N(R¹)(R²) y R² es arilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es -N(R¹)(R²) y R² es heteroarilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es -N(R¹)(R²) y R² es heterociclico opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es -N(R¹)(R²) y R² es cicloalquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es -N(R¹)(R²) y R² es cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es -N(R¹)(R²) y R² es aril-CO- opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es -N(R¹)(R²) y R² es heteroaril-CO- opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es -N(R¹)(R²) y R² es cicloalquilo-CO- opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es -N(R¹)(R²) y R² es cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido.

estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R⁶ es -N(R¹)(R²) y R² es alquil-CO- opcionalmente sustituido.

5 Una modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de Fórmula (IIa):



15 en donde,

X es O o CH₂;

20 R⁶ se selecciona de heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclicoxi opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-SO₂- opcionalmente sustituido, heteroaril-S- o -N(R¹)(R²) opcionalmente sustituido, en donde R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido; y cada R⁵, R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, carbociclico C₃-C₇ opcionalmente sustituido, carbociclicoxi C₃-C₇ opcionalmente sustituido, carbocicliclalquilo C₄-C₁₂ opcionalmente sustituido, carbocicliclalcoxi C₄-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-S- opcionalmente sustituido, aralcoxi C₇-C₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclicoxi opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo sustituido, heterocicliclalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-SO₂- opcionalmente sustituido, heteroaril-S-, o-N(R¹)(R²), opcionalmente sustituido en donde R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquilo-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido; con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁷ y R⁸ sea hidrógeno.

40 Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es CH₂.

45 Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷ es hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁸ es hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵, R⁷ y R⁸ son hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O; y R⁵, R⁷ y R⁸ son hidrógeno.

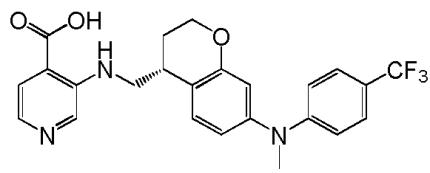
Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁶ es heterociclico opcionalmente sustituido o heterociclicoxi opcionalmente sustituido.

55 Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁶ está opcionalmente sustituido arilo C₆-C₁₀-SO₂- o heteroaril-S- opcionalmente sustituido.

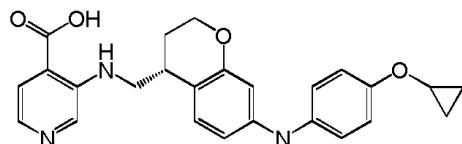
60 Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es hidrógeno; y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido.

65 Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es alquilo opcionalmente sustituido; y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico

- sustituido opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxi opcionalmente sustituido o cicloalcoxi opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O; R⁵, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es alquilo opcionalmente sustituido; y R² es arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxi opcionalmente sustituido o cicloalcoxi opcionalmente sustituido.
- 5 X es O; R⁵, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es alquilo opcionalmente sustituido; y R² es arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxi opcionalmente sustituido o cicloalcoxi opcionalmente sustituido.
- 10 Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido, halógeno o alcoxi C1-C5 opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O; R⁵, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido; y R² es arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido, halógeno o alcoxi C1-C5 opcionalmente sustituido.
- 15 Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O; R⁵, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido; y R² es arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido, halógeno o alcoxi C1-C5 opcionalmente sustituido.
- 20 Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O; R⁵, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido; y R² es arilo opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido.
- 25 Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O; R⁵, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es un grupo CH₃; y R² es arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido, halógeno o alcoxi C1-C5 opcionalmente sustituido.
- 30 Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:
- 35
- 40 Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:
- 45
- 50 Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:
- 55
- 60 Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



20

Un compuesto derivado de piridina sustituido como se describe en la presente descripción, o un estereoisómero o farmacéuticamente aceptable sal de la misma, tiene la estructura proporcionada en la Tabla 1. Solo los compuestos dentro del alcance de las reivindicaciones son parte de la invención. Todos los demás compuestos, por ejemplo, los compuestos 191 o 217-232, son solo de referencia.

TABLA 1

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
1		Ácido 3-((1S)-6-(2-(2-oxiranyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)amino)piridina-4-carboxílico
2		Ácido 3-((1S)-6-(2-(2-oxiranyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)amino)piridina-4-carboxílico
3		Ácido 3-((1S)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-yl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)amino)piridina-4-carboxílico
4		Ácido 3-((1S)-6-(2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)amino)piridina-4-carboxílico
5		Ácido 3-((1S)-6-(2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)amino)piridina-4-carboxílico
6		Ácido 3-((1S)-6-(2-(2-fluorophenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
7		Ácido 3-((1R)-6-[(3-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
8		Ácido 3-((1R)-6-[(4-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
9		Ácido 3-((1R)-6-[(4-chlorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
10		Ácido 3-((1R)-6-[ethyl(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
11		Ácido 3-((1R)-6-[methyl(piridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
12		Ácido 3-((1R)-6-[methyl(piridin-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
13		Ácido 3-((1R)-6-[(6-metoxipiridin-3-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
14		Ácido 3-((7-bromo-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
15		Ácido 3-((7-(fenilamino)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
16		Ácido 3-((7-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 17		Ácido 3-((7-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-yl)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
10 18		Ácido 3-(([(4R)-7-[metil(fenil)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-yl]methyl)amino)piridina-4-carboxílico
15 19		Ácido 3-(([(4R)-7-[(2-fluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-yl]methyl)amino)piridina-4-carboxílico
20 20		Ácido 3-(([(4R)-7-[(3-fluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-yl]methyl)amino)piridina-4-carboxílico
25 21		Ácido 3-(([(4R)-7-[(4-fluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-yl]methyl)amino)piridina-4-carboxílico
30 22		Ácido 3-(([(4R)-7-[metil(4-metilfenil)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-yl]methyl)amino)piridina-4-carboxílico
35 23		Ácido 3-(([(4R)-7-[(4-clorofenil)(metil)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-yl]methyl)amino)piridina-4-carboxílico
40 24		Ácido 3-(([(4R)-7-[etil(fenil)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-yl]methyl)amino)piridina-4-carboxílico
45 25		Ácido 3-[(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-yl)methyl]amino)piridina-4-carboxílico
50 26		Ácido 3-[(2-[metil(fenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-yl)methyl]amino)piridina-4-carboxílico
55		
60		
65		

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 27		Ácido 3-[{(7-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino]piridina-4-carboxílico
10 15 28		Ácido 3-[{(7-furan-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino]piridina-4-carboxílico
20 29		Ácido 3-[{[(4S)-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il] metil}amino]piridina-4-carboxílico
25 30		Ácido 3-[{[(4R)-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il] metil}amino]piridina-4-carboxílico
30 35 31		Ácido 3-[{[(4S)-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il] metil}amino]piridina-4-carboxílico
40 32		Ácido 3-[{[(4R)-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il] metil}amino]piridina-4-carboxílico
45 33		Ácido 3-[{[(4S)-7-(tiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il] metil}amino]piridina-4-carboxílico
50 34		Ácido 3-[{[(4R)-7-(tiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il] metil}amino]piridina-4-carboxílico
55 35		Ácido 3-[{[(4R)-7-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il] metil}amino]piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 36		Ácido 3-((4S)-7-(2-metiltiofen-3-yl)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico
10 15 37		Ácido 3-((4R)-7-(2-metiltiofen-3-yl)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico
20 38		Ácido 3-((7-(3-metilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico
25 39		Ácido 3-((4S)-7-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico
30 35 40		Ácido 3-((4R)-7-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico
40 45 41		Ácido 3-((4S)-7-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico
45 50 42		Ácido 3-((4R)-7-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico
55 60 43		Ácido 3-((4R)-7-(5-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 44		Ácido 3-((4R)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4- carboxílico
10 15 45		Ácido 3-((4R)-7-(2-cloro-5-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4- carboxílico
20 25 46		Ácido 3-((4R)-7-[2-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4- carboxílico
30 35 47		Ácido 3-((4S)-7-fenoxy-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4- carboxílico
40 45 48		3-((4R)-7-fenoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4- carboxílico
50 55 52		Ácido 3-((4S)-7-[(2-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4- carboxílico
60 53		Ácido 3-((4R)-7-[(3-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4- carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 54		Ácido 3-{{(4S)-7-[(4-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro- 2H-1-benzodioxepan-4-il]metil}amino)piridina-4- carboxílico
10 55		Ácido 3-{{(4R)-7-[(4-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro- 2H-1-benzodioxepan-4-il]metil}amino)piridina-4- carboxílico
15 56		Ácido 3-[(6-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il]metil]amino)piridina- 4- carboxílico
20 57		Ácido 3-((1S)-6-(2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)amino)piridina- 4- carboxílico
25 58		Ácido 3-((1R)-6-(2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)amino)piridina- 4- carboxílico
30 59		Ácido 3-[(6-propoxi-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il) metil]amino)piridina- 4-carboxílico
35 60		Ácido 3-((1S)-6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)amino)piridina- 4- carboxílico
40 61		Ácido 3-((1R)-6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)amino)piridina- 4- carboxílico
45 62		Ácido 3-[(6-[2-(trifluorometil)fenoxi]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)metil]amino)piridina- 4- carboxílico
50 63		Ácido 3-[(6-(oxan-4-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)metil]amino)piridina- 4- carboxílico
55 64		Ácido 3-((1R)-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)amino)piridina- 4- carboxílico
60 65		

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 65		Ácido 3-((1R)-6-(2,4-difluorophenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxílico
10 66		Ácido 3-((1R)-6-(2-fluoro-4-methylphenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxílico
15 67		Ácido 3-((1R)-6-(2-chlorophenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxílico
20 68		Ácido 3-((1S)-6-[(3-methylphenyl)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxílico
25 69		Ácido 3-((1R)-6-[(3-methylphenyl)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxílico
30 70		Ácido 3-((1S)-6-[(2-methylphenyl)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxílico
35 71		Ácido 3-((1R)-6-[(2-methylphenyl)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxílico
40 72		Ácido 3-((1S)-6-[(2-fluorophenyl)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxílico
45 73		Ácido 3-((1R)-6-[(2-fluorophenyl)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxílico
50 74		Ácido 3-((1S)-6-[(3-fluorophenyl)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 75		Ácido 3-({[(1R)-6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina- 4-carboxílico
10 76		Ácido 3-({[(1S)-6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina- 4-carboxílico
15 77		Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina- 4-carboxílico
20 78		Ácido 3-({[(1S)-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina- 4-carboxílico
25 79		Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina- 4-carboxílico
30 80		Ácido 3-({[6-(piridin-2-ilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina- 4-carboxílico
35 81		Ácido 3-({[(1S)-6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina- 4-carboxílico
40 82		Ácido 3-({[(1R)-6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina- 4-carboxílico
45 83		Ácido 3-({[(1S)-6-(4-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina- 4-carboxílico
55 84		Ácido 3-({[(1R)-6-(4-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina- 4-carboxílico
60 85		Ácido 3-({[(1S)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina- 4-carboxílico
65		

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 86		Ácido 3-(([(1R)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
10 87		Ácido 3-((6-(3-fluorobenczenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
15 88		Ácido 3-((6-(oxan-4-il)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
20 89		Clorhidrato del ácido 3-((6-(2-metilpiridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
25 90		Ácido 3-(([(1S)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]methyl]amino)piridina-4-carboxílico
30 91		Ácido 3-(([(1R)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]methyl]amino)piridina-4-carboxílico
35 92		Ácido 3-((2H,3H,6H,7H,8H,9H-nafto[1,2-b]furan-6-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
40 93		Ácido 3-((6,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
45 94		Ácido 3-((6-metoxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
50 95		Ácido 3-((6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 96		Ácido 3-((1S)-7-fluoro-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methylamino)piridina-4-carboxílico
10 97		Ácido 3-((1R)-7-fluoro-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methylamino)piridina-4-carboxílico
15 98		Ácido 3-((1S)-6-methoxy-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methylamino)piridina-4-carboxílico
20 99		Ácido 3-((1R)-6-methoxy-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methylamino)piridina-4-carboxílico
25 100		Ácido 3-((4S)-7-(2-methylfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4-carboxílico
30 101		Ácido 3-((4R)-7-(2-methylfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4-carboxílico
35 102		Ácido 3-((4R)-7-(5-fluoro-2-methoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4-carboxílico
40 103		Ácido 3-((1R)-6-[(4-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methylamino)piridina-4-carboxílico
45 104		Ácido 3-((4R)-7-[(2,4-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4-carboxílico
50 105		Ácido 3-((4R)-7-[metil(3-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 106		Ácido 3-((1R)-6-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxílico
10 107		Ácido 3-((4R)-7-(2-cloro-5-metoxifenil)-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico
15 108		Ácido 3-((1R)-6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxílico
20 109		Ácido 3-((4R)-7-[(3,5-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico
25 110		Ácido 3-((4R)-7-[(3-clorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico
30 111		Ácido 3-((4R)-7-[metil(2-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico
35 112		Ácido 3-((4R)-7-[(4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico
40 113		Ácido 3-((1R)-6-[metil(oxan-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxílico
45 114		Ácido 3-((1R)-6-[(4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxílico
50 115		Ácido 3-((1R)-6-[(3-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 116		Ácido 3-((4R)-7-(2-metoxifenil)-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
10 117		Ácido 3-((4R)-7-[(3-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
15 118		Ácido 3-((4R)-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
20 119		Ácido 3-((4R)-7-[(4-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
25 120		Ácido 3-((1R)-6-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
30 121		Ácido 3-((1 R)-6-[metil(6-metoxipiridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
35 122		Ácido 3-((1 R)-6-[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
40 123		Ácido 3-((1R)-6-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-1 il] metil)amino)piridina-4-carboxílico
45 124		Ácido 3-((4R)-7-(2-cianofenil)-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
50 125		Ácido 3-((1R)-6-[metil(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 126		Ácido 3-({(4R)-7-[{(4-ethinilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
10 127		Ácido 3-({(4R)-7-[{(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
15 128		Ácido 3-({(4R)-7-{metil[4-(trifluorometil)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
20 129		Ácido 3-[(7-[fenil(2,2,2-trifluoroethyl)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il) metil]amino)piridina-4-carboxílico
25 130		Ácido 3-({(1R)-6-[bencil(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
30 131		Ácido 3-({(4R)-7-[{(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
35 132		Ácido 3-({(1R)-6-[(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
40 133		Ácido 3-({(1R)-6-[ciclopentil(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
45 134		Ácido 3-({(4R)-7-[{(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
50 135		Ácido 3-({(1R)-6-[(1-benzofuran-6-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 136		Ácido 3-({[(4R)-7-[(1-benzofuran-5-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino) piridina-4-carboxílico
10 137		Ácido 3-({[(1R)-6-[(1-benzofuran-5-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il]metil}amino) piridina-4-carboxílico
15 138		Ácido 3-({[(4R)-7-(2-hidroxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino) piridina-4-carboxílico
20 139		Ácido 3-({[(4R)-7-[metil(2-metil-1,3-tiazol-4-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino) piridina-4-carboxílico
25 140		Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il]metil}amino) piridina-4-carboxílico
30 141		Ácido 3-({[(4R)-7-[(1-benzofuran-6-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino) piridina-4-carboxílico
35 142		Ácido 3-[(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-1-il)metil]amino) piridina-4-carboxílico
40 143		Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(3-metilfenil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il]metil}amino) piridina-4-carboxílico
45 144		Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(tiofen-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il]metil}amino) piridina-4-carboxílico
50 145		Ácido 3-({[(4R)-7-[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino) piridina-4-carboxílico
55 60		

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 146		Ácido 3-[(6-[metil(fenil)amino]-3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-1-il)metil]amino]piridina-4-carboxílico
10 147		Ácido 3-([(1R)-6-[(2-hidroxietil)(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
15 148		Ácido 3-([(4R)-7-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
20 149		Ácido 3-[(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metil]amino]piridina-4-carboxílico
25 150		Ácido 3-([(1R)-6-[(3-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
30 151		Ácido 3-([(4R)-7-[(3-fluoro-4-metilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
35 152		Ácido 3-[(4R)-7-[(5-cloropiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
40 153		Ácido 3-[(4R)-7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
45 154		Ácido 3-([(4R)-7-[(4-ethylfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
50 155		Ácido 3-([(1R)-6-[metil(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 156		Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(5-metilpirimidin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino) piridina-4-carboxílico
10 157		Ácido 3-({[(4R)-7-[(5-ethylpiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino) piridina-4-carboxílico
15 158		Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(hidroximetil)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl]metil}amino)piridina-4- carboxílico
20 159		Ácido 3-({[(1 R)-6-[metil(1-metil-1H-pyrazol-4-yl)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl]metil}amino)piridina-4- carboxílico
25 160		Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
30 161		Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl]metil}amino) piridina-4-carboxílico
35 162		Ácido 3-({[(1R)-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin- 1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil} amino)piridina-4-carboxílico
40 163		Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-ciclopropilfenil)(2-metoxietil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1- il]metil}amino)piridina- 4-carboxílico
45 164		Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(metoximetil)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
50 165		Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-hidroxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl]metil}amino) piridina-4-carboxílico
55 60 65		

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 166		Ácido 3-({[(1R)-6-[(dimetil-1,2-oxazol-4-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
10 167		Ácido 3-({[(1R)-6-{metil[4-(pirrolidin-1-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
15 168		Ácido 3-({[(1R)-6-({4-[(1R)-1-hidroxietil]fenil}(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
20 169		Ácido 3-({[(1R)-6-({4-[(1S)-1-hidroxietil]fenil}(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
25 170		Ácido 3-({[(1R)-6-{metil[4-(morpholin-4-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
30 171		Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
35 172		Ácido 3-({[(1R)-6-[(2-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
40 173		Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(piridin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
45 174		Ácido 3-({[(1R)-6-[[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
50 175		Ácido 3-({[(1R)-6-{metil[4-(oxan-4-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 176		Ácido 3-((4R)-7-[(4-etenilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
10 177		Ácido 3-((1R)-6-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
15 178		Ácido 3-((4R)-7-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
20 179		Ácido 3-((4R)-7-{metil[4-(pirrolidin-1-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
25 180		Ácido 3-((1R)-6-[[4-(azetidin-1-il)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
30 181		Ácido 3-((1R)-6-{metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
35 182		Ácido 3-((4R)-7-{metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
40 183		Ácido 3-((4R)-7-[[4-(azetidin-1-il)fenil](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
45 184		Ácido 3-((1R)-6-[[4-(difluorometoxi)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
50 185		Ácido 3-((1R)-6-[(4-etoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 186		Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-etoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
10 187		Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(propan-2-yl)fenil] amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
15 188		Ácido 3-({[(1R)-6-{metil[4-(1H-pirazol-1-yl)fenil] amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
20 189		Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(1H-pirazol-1-yl)fenil] amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
25 190		Ácido 3-({[(4R)-7-{{[4-(difluorometoxi)fenil] (metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
30 191		Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridazina-4-carboxílico
35 192		Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil] amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
40 193		Ácido 3-({[(1R)-6-{{[4-(1H-imidazol-1-yl)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
45 194		Ácido 3-({[(4R)-7-{{[4-(1H-imidazol-1-yl)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
50 195		Ácido 3-({[(1R)-6-{{[4-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)fenil] (metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 196		Ácido 3-({[(4R)-7-{[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)fenil] (metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
10 197		Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(2-metoxietoxi)fenil] (metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
15 198		Ácido 3-({[(4R)-7-(1-feniletil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
20 199		Ácido 3-({[(4R)-7-{ metil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
25 200		Ácido 3-({ [(1R)-6-{[4-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil] (metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
30 201		Ácido 3-({[(4R)-7-{[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil] (metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
35 202		Ácido 3-({ [(4R)-7-{metil[4-(oxan-4-il)fenil] amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
40 203		Ácido 3-({[(4R)-7-(1-fenilciclopropil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
45 204		Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
50 205		Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 206		Ácido 3-({[(4R)-7-[(3,4-dimetilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
10 207		Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-(2-hidroxietil)fenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
15 208		Ácido 3-({[(4R)-7-[(metil(4-propilfenil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
20 209		Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
25 210		Ácido 3-({[(4R)-7-[(metil[4-(propan-2-iloxy)fenil](metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
30 211		Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-(ciclopropilmethoxy)fenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
35 212		Ácido 3-({[(4R)-7-[(metil(4-propoxifenil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
40 213		Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-ciclopropoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
45 214		Ácido 3-({[(4R)-7-[(metil[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil](metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
50 215		Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
5 216		Ácido 3-({[(4R)-7-[4-ciclopropanecarbonilfenil](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
10 217		Ácido 3-({[(1S)-5-[metil(fenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico
15 218		Ácido 3-({[(1R)-5-[metil(fenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
20 219		Ácido 3-({[(1S)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
25 220		Ácido 3-({[(1R)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
30 221		Ácido 3-({[(1S)-5-{[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
35 222		Ácido 3-({[(1R)-5-{[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
40 223		Ácido 3-({[(1S)-5-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
45 224		Ácido 3-({[(1R)-5-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico
50 225		Ácido 3-({[(3S)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
226		Ácido 3-(([(3R)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
227		Ácido 3-(([(3S)-6-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
228		Ácido 3-(([(3R)-6-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
229		Ácido 3-(([(1S)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
230		Ácido 3-(([(1R)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
231		Ácido 3-(([(1R)-5-[metil(3-metilfenil)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
231		Ácido 3-(([(1R)-5-[(4-etilfenil)(metil)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
232		Ácido 3-(([(1R)-5-{metil[4-(pirrolodin-1-il)fenil]amino}-2,3-dihydro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

En algunas modalidades, el compuesto derivado de piridina sustituido como se describe en la presente, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene la estructura proporcionada en la Tabla 2. Sólo los compuestos dentro del alcance de las reivindicaciones son parte de la invención. Todos los demás compuestos son solo de referencia.

60

65

TABLA 2

5		
10	Ácido 3-((4S)-7-(tiofen-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-((1R)-6-(N-metilbenzamido)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxílico
15		
20	Ácido 3-((1R)-6-(N-metilciclopropaneamido)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-((1R)-6-(N-metilciclopentaneamido)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxílico
25		
30	Ácido 3-((1R)-6-(dimetilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-((4S)-7-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico
35		
40	Ácido 3-((1R)-6-[metil(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-((1R)-6-[bencil(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxílico
45		
50	Ácido 3-((4S)-7-(5-metiltiofen-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-((4S)-7-(4-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico
55		
60	Ácido 3-((4S)-7-(2-ciclopentiletinil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-((4S)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxílico

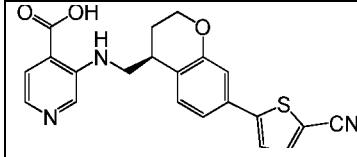
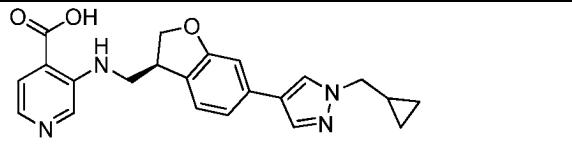
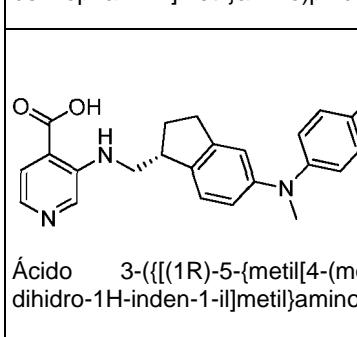
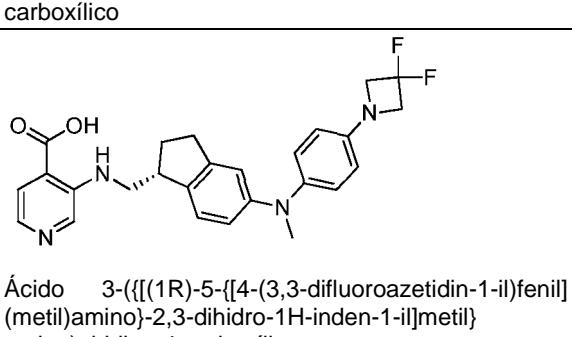
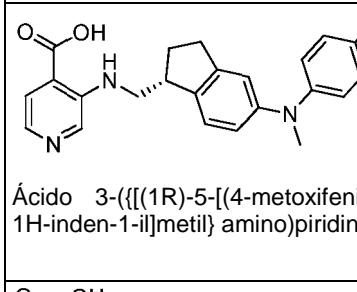
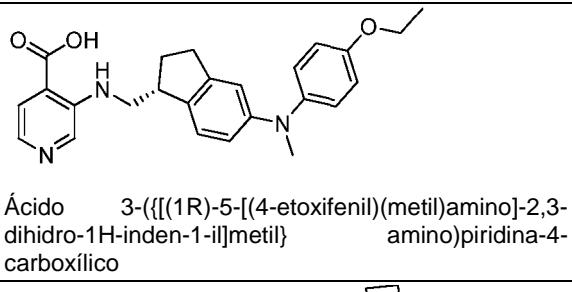
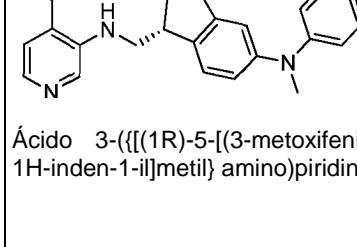
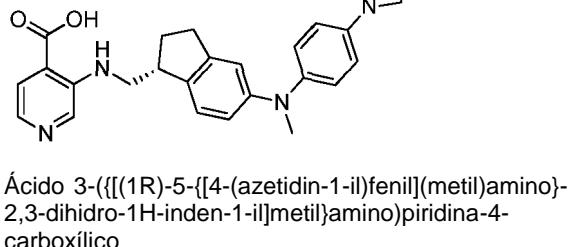
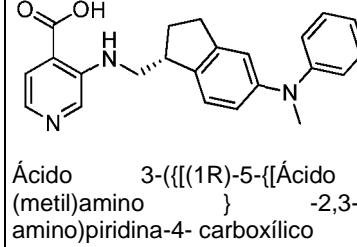
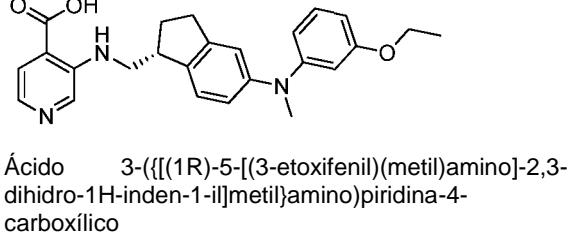
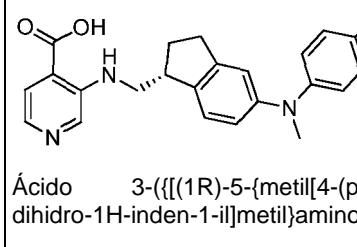
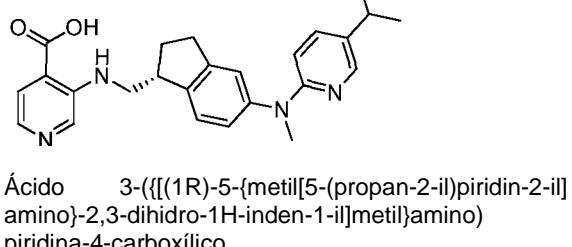
(continuación)

5		
10	Ácido 3-((4S)-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-((4S)-7-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico
15		
20	Ácido 3-((4N)-7-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-((4S)-7-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico
25		
30	Ácido 3-((4S)-7-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-((4S)-7-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico
35		
40	Ácido 3-((4S)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico Ácido 1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-((4S)-7-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico
45		
50	Ácido 3-((4S)-7-(oxan-4-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-((4S)-7-[2-(1-hidroxiciclopentil)etinil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico
55		
60	Ácido 3-((4S)-7-(2-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-((4S)-7-(3-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico

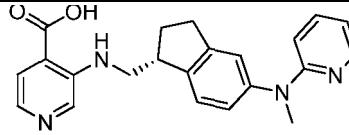
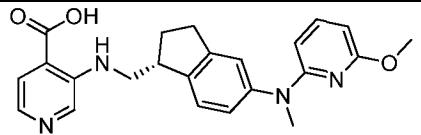
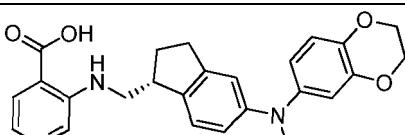
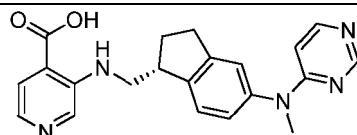
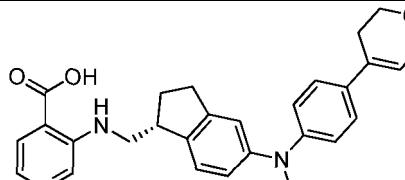
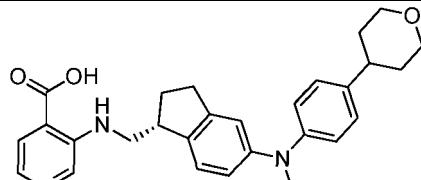
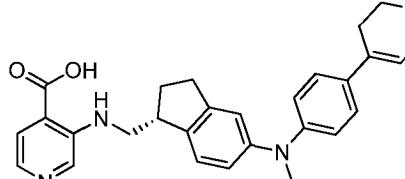
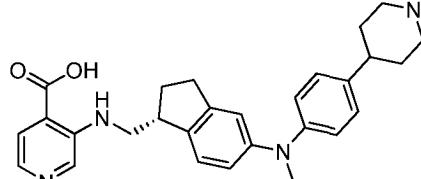
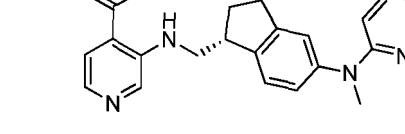
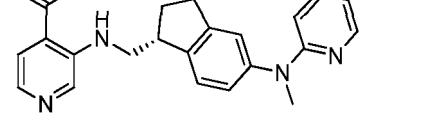
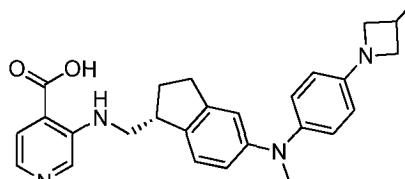
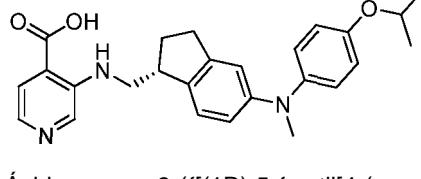
(continuación)

<p>Ácido 3-((4S)-7-(4-ciano-2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>	<p>Ácido 3-((4S)-7-(4-ciano-3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>
<p>Ácido 3-((4S)-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>	<p>Ácido 3-((4S)-7-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>
<p>Ácido 3-((4S)-7-(2-cloro-4-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>	<p>Ácido 3-((4S)-7-(3-cloro-4-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>
<p>Ácido 3-((4S)-7-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>	<p>Ácido 3-((4S)-7-(5-clorotifen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>
<p>Ácido 3-((4S)-7-[5-(trifluorometil)tiofen-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>	<p>Ácido 3-((4S)-7-(5-cianotifen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>
<p>Ácido 3-((4S)-7-(5-clorotiofen-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>	<p>Ácido 3-((4S)-7-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>

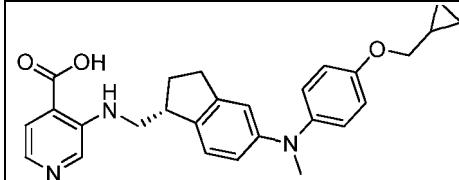
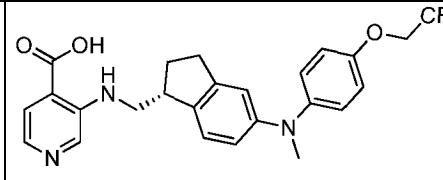
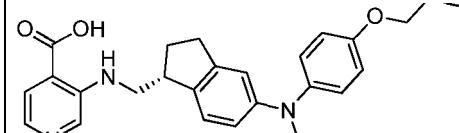
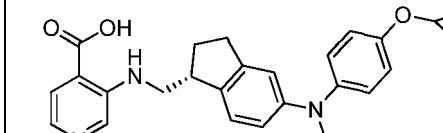
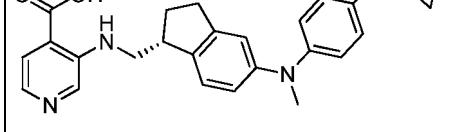
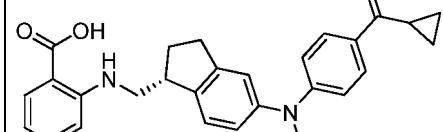
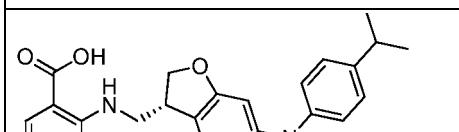
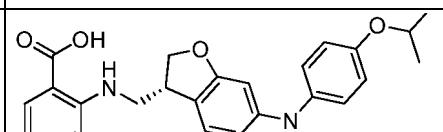
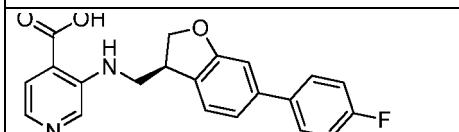
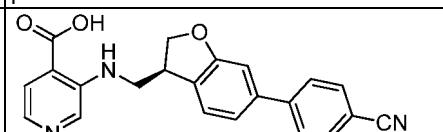
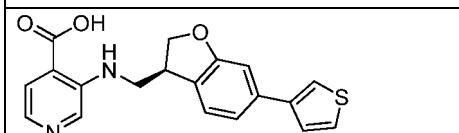
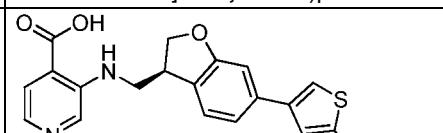
(continuación)

 <p>Ácido 3-((4S)-7-(5-cianotiofen-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((3S)-6-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metilamino) piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((1R)-5-{metil[4-(morpholin-4-il)fenil]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((1R)-5-{[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)fenil]metilamino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((1R)-5-{(4-metoxifenil)(metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((1R)-5-{(4-etoxifenil)(metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((1R)-5-{(3-metoxifenil)(metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((1R)-5-{[4-(azetidin-1-il)fenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((1R)-5-{[Ácido 3-(difluorometoxi)fenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((1R)-5-{(3-etoxifenil)(metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((1R)-5-{metil[4-(propan-2-il)fenil]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((1R)-5-{metil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilamino)piridina-4-carboxílico</p>

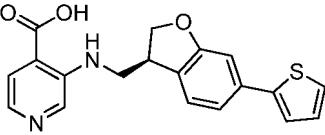
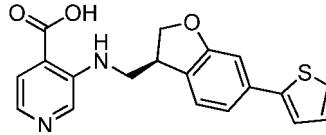
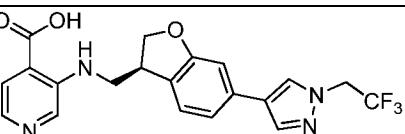
(continuación)

 <p>Ácido 3-((1R)-5-[metil(piridin-2-il)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((1R)-5-[6-metoxipiridin-2-il](metil)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((1R)-5-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)(metil)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-il] metil} amino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((1R)-5-[metil(pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((1R)-5-[[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil](metil)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((1R)-5-[metil[4-(oxan-4-il)fenil]amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((1R)-5-{metil[4-(1metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]amino}-2,3-dihydro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((1R)-5-meti[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino)-2,3-dihydro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((1R)-5-[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((1R)-5-[5-etylpiridin-2-il](metil)amino)-2,3-dihydro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((1R)-5-[[4-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil](metil)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-il] metil} amino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((1R)-5-{metil[4-(propan-2-iloxy)fenil]amino}-2,3-dihydro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico</p>

(continuación)

 <p>Ácido 3-((1R)-5-{[4-(cyclopropylmethoxy)phenyl](methyl)amino}-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methylaminopyridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((1R)-5-{[metil[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methyl)amino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((1R)-5-{[metil(4-propoxifenil)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methyl}amino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((1R)-5-{[(4-ciclopropoxifenil)(methyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methyl}amino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((1R)-5-{[4-(ciclopropilmetil)fenil](methyl)amino}-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methylaminopyridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((1R)-5-{[(4-ciclopropanecarbonilfenil)(methyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methyl}amino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((3R)-6-{metil[4-(propan-2-il)fenil]amino}-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)methyl)amino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((3R)-6-{metil[4-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)methyl)amino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((3S)-6-(4-fluorofenil)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)methyl)amino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((3S)-6-(4-cianofenil)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)methyl)amino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((3S)-6-(tiofen-3-il)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)methyl)amino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((3S)-6-(5-metiltiofen-3-il)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)methyl)amino)piridina-4-carboxílico</p>

(continuación)

 <p>Ácido 3-((3S)-6-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-furan-3-yl)amino)-4-carboxy-2-methylpyridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-((3S)-6-(5-methylthiophen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-furan-3-yl)amino)-4-carboxy-2-methylpyridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-((3S)-6-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-yl]-2,3-dihydro-1H-furan-3-yl)amino)-4-carboxy-2-methylpyridina-4-carboxílico</p>	

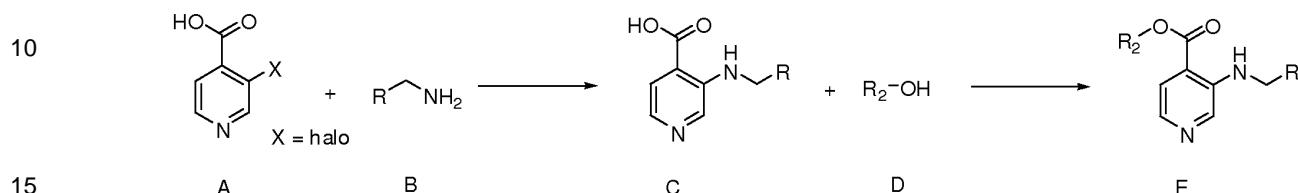
Preparación de los compuestos derivados de piridina sustituidos

- Los compuestos usados en las reacciones que se describen en la presente descripción se preparan de acuerdo con las técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en esta técnica, a partir de los productos químicos disponibles comercialmente y/o de los compuestos que se describen en la literatura química. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales estándar que incluyen Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, Wisconsin, que incluyen Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hannover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).
- Los métodos conocidos por un experto en la técnica se identifican a través de varios libros de referencia y bases de datos. Los libros y tratados de referencia adecuados que detallan la síntesis de los reactivos útiles en la preparación de los compuestos que se describen en la presente descripción o proporcionan las referencias a los artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler y otros, "Organic Functional Group Preparations", 2a Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2a Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, California, 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4a Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Los libros y tratados de referencia adecuados adicionales que detallan la síntesis de los reactivos útiles en la preparación de los compuestos que se describen en la presente descripción o proporcionan las referencias a los artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", segunda edición revisada y ampliada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2a Edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4a Edición (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7a Edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry", 2a Edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.
- Los reactivos específicos y análogos también pueden identificarse a través de los índices de los productos químicos conocidos preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como también a través de las bases de datos en línea (American Chemical Society, Washington, D.C., que puede contactarse para más detalles). Los productos químicos que se conocen, pero no están disponibles comercialmente en los catálogos, pueden prepararse por empresas de síntesis química personalizadas, donde muchas de las empresas de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) proporcionan los servicios de síntesis personalizados. Una referencia para la preparación y la selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados de iridina y piridazina sustituidos

que se describen en la presente descripción es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

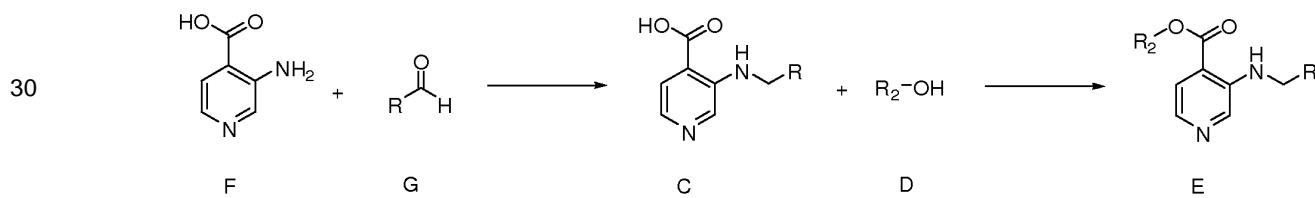
- Los compuestos derivados de piridina sustituidos se preparan por las rutas de síntesis generales que se describen a continuación en los Esquemas 1-3.

Esquema 1



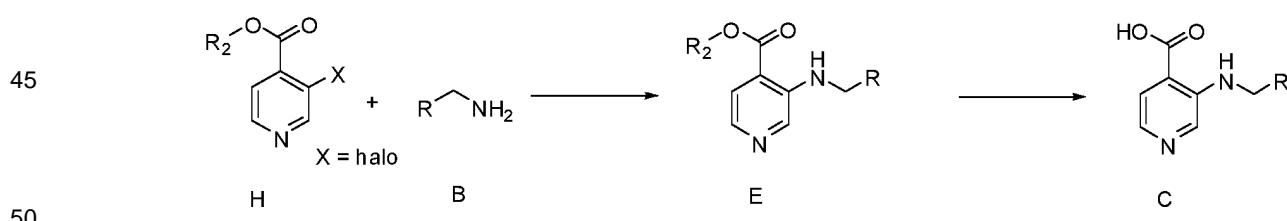
Con referencia al esquema 1, el compuesto A y un compuesto de amina B se mezclan y se tratan en una variedad de condiciones para formar el compuesto C. Por ejemplo, la mezcla de compuesto A y una amina B se pueden someter a irradiación por microondas en un disolvente apropiado, a temperaturas que oscilan entre 120 °C y 172 °C. El compuesto éster E se puede preparar a partir del compuesto C y un alcohol D mediante el uso de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, en presencia de una base.

25 Esquema 2



Con referencia al esquema 2, el compuesto F y un compuesto aldehido G se mezclan y se tratan en condiciones de aminación reductora para formar el compuesto C. El compuesto éster E se puede preparar a partir del compuesto C y un alcohol D mediante el uso de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, en presencia de una base.

Esquema 3



Con referencia al esquema 3, el compuesto H y un compuesto de amina B se mezclan y se tratan en una variedad de condiciones para formar el compuesto E. Por ejemplo, la mezcla del compuesto H y una amina B se pueden someter a una reacción de Buchwald bajo irradiación por microondas en un disolvente apropiado, a temperaturas que oscilan entre 100 °C y 120 °C. El compuesto éster E se puede hidrolizar para dar el compuesto C, mediante el uso de condiciones básicas, tal como IN ac. NaOH.

Composiciones farmacéuticas

- 60 En ciertas modalidades, el compuesto derivado de piridina sustituido como se describe en la presente descripción se administra como un producto químico puro. En otras modalidades, el compuesto derivado de piridina sustituido que se describe en la presente descripción se combina con un portador farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en la presente descripción como excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable) o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) que se selecciona sobre la base de una ruta de administración elegida y práctica farmacéutica estándar como se describe,

65

por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Por consiguiente, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto derivado de piridina sustituido o un estereoisómero, profármaco, sal, hidrato, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El portador o los portadores (o excipiente(s)) es(son) aceptable(s) o adecuado(s) si el portador es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (*es decir*, el sujeto) de la composición.

Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmulas (II) o (IIa) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas modalidades, el compuesto derivado de piridina sustituido como se describe por las Fórmulas (II) o (IIa) es esencialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente 5 % o menos de aproximadamente 1 %, o menos de aproximadamente 0,1 %, de otras moléculas pequeñas orgánicas, tales como productos intermedios o subproductos contaminantes que se generan, por ejemplo, en una o más de las etapas de un método de síntesis.

Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, sobres o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa u otro material adecuado fácil de disolver en el tracto digestivo. Pueden usarse portadores sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. (Ver, *por ejemplo*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto derivado de piridina sustituido como se describe en la presente descripción puede diferir, en dependencia de la condición del paciente (*por ejemplo*, ser humano), es decir, etapa de la enfermedad, estado de salud general, edad y otros factores que una persona experta en la técnica médica usará para determinar la dosis.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse de una manera apropiada para la enfermedad a tratar (o prevenir) según lo determinen las personas expertas en las técnicas médicas. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas se determinarán por factores tales como la condición del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo y el método de administración. En general, una dosis y un régimen de tratamiento apropiados proporcionan la(s) composición(es) en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (*por ejemplo*, un resultado clínico mejorado, tales como remisiones parciales o completas más frecuentes, o más tiempo libre de enfermedad y/o supervivencia general, o una disminución de la gravedad de los síntomas). Las dosis óptimas generalmente pueden determinarse mediante el uso de modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, el peso o el volumen sanguíneo del paciente.

Para compuestos derivados de piridina sustituidos como se describe en la presente descripción las dosis orales generalmente pueden encontrarse en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces o más, por día.

Desmetilasa de histonas

La cromatina es el complejo de ADN y proteína que forma los cromosomas. Las histonas son el principal componente proteico de la cromatina, que actúan como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por las modificaciones covalentes de las proteínas histonas y por las proteínas de unión no histonas. Se conocen varias clases de enzimas que pueden modificar covalentemente las histonas en varios sitios.

Las proteínas pueden ser postraduccionalmente modificadas por metilación en los grupos amino de lisinas y grupos guanidino de argininas o carboximetilado en aspartato, glutamato o en el C-terminal de la proteína. La metilación de proteínas postraduccional se ha implicado en una variedad de procesos celulares como el procesamiento de ARN, la señalización mediada por receptores y la diferenciación celular. Es ampliamente conocido que la metilación de proteínas postraduccional ocurre en las histonas, dichas reacciones se sabe que son catalizadas por metiltransferasas de histonas, que transfieren grupos metilo a partir de S-adenosil metionina (SAM) a las histonas. Se sabe que la metilación de histonas participa en una amplia variedad de procesos biológicos que incluyen la formación de la heterocromatina, la inactivación del cromosoma X y la regulación transcripcional (Lachner y otros, (2003) J. Cell Sci. 116: 2117-2124; Margueron y otros, (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15: 163-176).

A diferencia de la acetilación, que generalmente se correlaciona con la activación transcripcional, el que la metilación de histonas conduzca a la activación o represión de la transcripción depende del sitio en particular de la

metilación y el grado de metilación (por ejemplo, si un residuo de lisina de la histona en particular es mono-, di- o trimetilado). Sin embargo, en general, la metilación en H3K9, H3K27 y H4K20 está relacionada con el silenciamiento de genes, mientras que la metilación en H3K4, H3K36 y H3K79 generalmente se asocia con la expresión activa de genes. Además, la tri- y dimetilación de H3K4 generalmente marca los sitios de inicio de la transcripción de genes transcritos activamente, mientras que la monometilación de H3K4 se asocia con las secuencias potenciadoras.

Una "desmetilasa" o "proteína desmetilasa", como se denomina en la presente descripción, se refiere a una enzima que elimina al menos un grupo metilo de una cadena lateral de aminoácido. Algunas desmetilasas actúan sobre las histonas, por ejemplo, actúan como una desmetilasa de histona H3 o H4. Por ejemplo, una desmetilasa H3 puede desmetilar una o más de H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 y/o H3K79. Alternativamente, una desmetilasa H4 puede desmetilar la histona H4K20. Se conocen las desmetilasas que pueden desmetilar ya sea un sustrato mono-, di- y/o trimetilado. Además, las desmetilasas de histonas pueden actuar sobre un sustrato metilado de núcleo de histona, un sustrato mononucleosómico, un sustrato dinucleosómico y/o un sustrato oligonucleosómico, sustrato peptídico y/o cromatina (por ejemplo, en un ensayo basado en células).

La primera desmetilasa de lisina descubierta fue la desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1/KDM1), que desmetila H3K4 o H3K9 monometiladas o dimetiladas, mediante el uso de la flavina como cofactor. Se predijo una segunda clase de desmetilasas de histonas que contienen dominio Jumonji C (JmjC) y se confirmó cuando se encontró una desmetilasa de H3K36 mediante el uso de un ensayo de liberación de formaldehído, que se denominó desmetilasa 1 de histona que contiene dominio JmjC (JHDM1/KDM2A).

Posteriormente se identificaron más proteínas que contenían el dominio JmjC y pueden agruparse filogenéticamente en siete subfamilias: JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARID, PHF2/PHF8, UTX/UTY y solo el dominio JmjC.

25 *Familia JMJD2*

La familia de proteínas JMJD2 es una familia de desmetilasas de histonas que se sabe que desmetilan H3-K9 trimetiladas y dimetiladas y fueron las primeras desmetilasas de histonas trimetiladas identificadas. En particular, se descubrió que la expresión ectópica de los miembros de la familia JMJD2 disminuye drásticamente los niveles de H3-K9 tri y dimetilado, mientras que aumenta los niveles de H3-K9 monometilado, que deslocaliza la proteína heterocromatina 1 (HP1) y reduce los niveles generales de heterocromatina in vivo. Los miembros de la subfamilia JMJD2 de proteínas jumonji incluyen JMJD2C y sus homólogos JMJD2A, JMJD2B, JMJD2D y JMJD2E. Las características estructurales comunes que se encuentran en la subfamilia JMJD2 de proteínas Jumonji incluyen las secuencias JmjN, JmjC, PHD y Tdr.

JMJD2C, también conocido como GASC1 y KDM4C, se conoce que desmetila a H3K9 y H3K36 trimetilados. La desmetilación de histonas por JMJD2C ocurre mediante una reacción de hidroxilación dependiente del hierro y α -cetoglutarato, en donde la descarboxilación oxidativa del α -cetoglutarato por JMJD2C produce dióxido de carbono, succinato y ferrilo y el ferrilo posteriormente hidroxila un grupo metilo de la lisina de H3K9, liberando formaldehído. Se conoce que JMJD2C modula la regulación de la adipogénesis por el receptor nuclear PPAP $\alpha\beta$ y se conoce que participa en la regulación de la autorrenovación en células madre embrionarias.

Familia JARID

Como se usa en la presente descripción, una "proteína JARID" incluye proteínas de la subfamilia JARID1 (por ejemplo, proteínas JARID1A, JARID 1B, JARID 1C y JARID1D) y la subfamilia JARID2, así como homólogos de los mismos. Se pueden encontrar una descripción adicional y listado de las proteínas JARID en Klose y otros, (2006) *Nature Reviews/Genetics* 7:715-727. La familia JARID1 contiene varios dominios conservados: JmjN, ARID, JmjC, PHD y un dedo de zinc C5HC2.

JARID 1A, también denominada KDM5A o RBP2, se encontró inicialmente como un par de unión de la proteína del retinoblastoma (Rb). Posteriormente, se descubrió que JARID 1A funciona como una desmetilasa de H3K4 tri- y dimetilado, y se ha descubierto que promueve el crecimiento celular, mientras que inhibe la senescencia y la diferenciación. Por ejemplo, la abrogación de JARID1A de las células de ratón inhibe el crecimiento celular, induce la senescencia y la diferenciación y provoca la pérdida de la pluripotencia in vitro de las células madre embrionarias. Se ha descubierto que JARID1A se sobreexpresa en el cáncer gástrico y se ha descubierto que la pérdida de JARID1A reduce la tumorigénesis en un modelo de cáncer de ratón. Además, los estudios han demostrado que la pérdida de la desmetilasa de histona proteína de unión al retinoblastoma 2 (RBP2) suprime la tumorigénesis en ratones que carecen de *Rb1* o *Men1* (Lin y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 16 de agosto de 2011, 108(33), 13379-86; doi: 10.1073/pnas.1110104108) y los autores del estudio concluyeron que los fármacos inhibidores de RBP2 tendrían actividad anticancerígena.

JARID1B, también denominado como KDM5B y PLU1, se encontró originalmente en los experimentos para descubrir genes regulados por la tirosina quinasa HER2. Se ha encontrado consistentemente que JARID1B se expresa en líneas celulares de cáncer de mama, aunque se ha encontrado restricción de JARID1B en los tejidos adultos normales, con la excepción de los testículos. Además, se ha encontrado que el 90 % de los carcinomas

ductales invasivos expresan JARID1B. Además, se ha encontrado que JARID1B está regulado positivamente en los cánceres de próstata, mientras que tiene una expresión más limitada en la próstata benigna y también se ha encontrado que está regulado positivamente en el cáncer de vejiga y el cáncer de pulmón (tanto SCLC como NSCLC). También se ha encontrado que JARID1B reprime genes supresores de tumores tales como BRCA1, CAV1 y 14-3-3□, y se encontró que la eliminación de JARID1B aumenta los niveles de H3K4 trimetilado en estos genes.

Familia UTX/UTY

La familia UTX/UTY incluye KDM6A, KDM6B y UTY. KDM6A, también conocido como UTX y KDM6B, también conocido como JMJD3, actúan sobre H3K27 di- y trimetilado y son importantes para el desarrollo, mientras que el sustrato y el papel de UTY permanece sin dilucidar. Tanto KDM6A (UTX) como KDM6B (JMJD3) han demostrado características supresoras de tumores al funcionar como antagonistas de las proteínas oncogénicas policomb (PcG). Las proteínas PcG son importantes marcas de histonas represivas que catalizan la tri- y dimetilación de H3K27. Los genes PcG se han caracterizado como oncogenes que con frecuencia se sobreexpresan o amplifican en el cáncer.

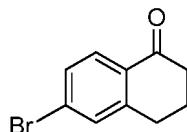
En una modalidad adicional se describe el método para inhibir una enzima desmetilasa de histona que comprende poner en contacto la enzima con un compuesto derivado de piridina sustituido como se describe en la presente descripción, en donde la enzima desmetilasa de histona comprende un dominio JmjC. En una modalidad adicional se describe el método para inhibir una enzima desmetilasa de histona que comprende poner en contacto la enzima con un compuesto derivado de piridina sustituido como se describe en la presente descripción, en donde la enzima desmetilasa de histona se selecciona de JARID1A, JARID1B o JMJD2C. En una modalidad adicional, se describe el método para inhibir una enzima desmetilasa de histona que comprende poner en contacto la enzima con un compuesto derivado de piridina sustituido como se describe en la presente descripción, en donde la enzima desmetilasa de histona se selecciona entre JARID1A, JARID1B, JMJD2C y JMJD3. En una modalidad se describe el método para inhibir la enzima desmetilasa de histona JMJD3 que comprende poner en contacto la enzima JMJD3 con un compuesto derivado de piridina sustituido como se describe en la presente descripción. En una modalidad se describe el método para inhibir la enzima desmetilasa de histona JMJD2C que comprende poner en contacto la enzima JMJD2C con un compuesto derivado de piridina sustituido como se describe en la presente descripción.

30 Ejemplos

I. Síntesis química

A menos que se indique de cualquier otra manera, los reactivos y los disolventes se usaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Los disolventes anhídros y la cristalería secada al horno se usaron para las transformaciones de síntesis sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción son aproximados y no se optimizaron. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron sobre gel de sílice a menos que se indique de cualquier otra manera. Los espectros se dan en ppm (□) y las constantes de acoplamiento J se informan en Hertz. Para los espectros de protones se usó el pico del disolvente como el pico de referencia.

Preparación 1a: 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

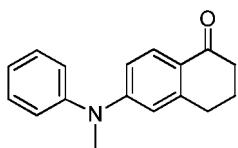


50 Una solución de NaNO₂ (2,35 g, 34 mmol) en agua (10 mL) se añadió gota a gota a la solución de 6-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (5,0 g, 31 mmol) en HBr al 25 % (16 mL) a 0 °C. Despues, la suspensión se transfirió a una mezcla agitada de CuBr (8,9 g, 62 mmol) en HBr al 48 % (30 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó en (Na₂SO₄) y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex de 0 % -60 %) para dar 5,6 g (80 %) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): □ 2,10-2,16 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,94 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,42 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 8,9 Hz). [M+H] Calculado para C₁₀H₉BrO, 225, 227; Encontrado 225, 227.

Preparación 1b: 6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

60

65



Se añadió a una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (2,0 g, 8,9 mmol) en tolueno (20 mL), N-metilanilina (960 mg, 8,9 mmol), Cs_2CO_3 (4,4 g, 13,4 mmol), BINAP (310 mg, 0,5 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (110 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 100 °C bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex de 30 % -80 %) para dar 1,52 g (68 %) del compuesto del título en forma de un aceite marrón claro. [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$, 252; Encontrado 252.

10 Preparación 1c: Clorhidrato de 5-(aminometil)-N-metil-N-fenil-7,8-dihydronaftalen-2-amina,



A una solución de la Preparación 1b (1,52 g, 6,0 mmol) y ZnI_2 (150 mg) en tolueno (20 mL) se añadió TMSCN (1,2 g, 12 mmol) a TA. La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con la adición de THF (20 mL). Se añadió lentamente una solución de LAH (5 mL, 2,4 M en THF, 12 mmol) a TA y la solución se agitó durante 0,5 h. La reacción se detuvo con la adición de EtOAc (10 mL) y luego agua (1 mL) y NaOH acuoso 1 M (1 mL). La solución se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 1,52 g (89 %) del 1-(aminometil)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol en bruto como un sólido blanco.

25 En una solución de este producto intermedio (1,52 g, 5,4 mmol) en metanol (20 mL) se burbujeó gas de HCl seco durante 2 min, mientras que la reacción se enfrió para no dejar que la temperatura supere los 30 °C. Después, la mezcla se agitó a TA durante 1 h. El metanol se evaporó a presión reducida para dar 1,4 g (98 %) del compuesto del título como la sal de HCl. [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2$, 265; Encontrado 265.

30 Preparación 1d: 5-(aminometil)-N-metil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



A una solución de la Preparación 1c (1,4 g, 5,3 mmol) en MeOH (30 mL) y HCl conc. (tres gotas) se añadió Pd/C al 10 % (200 mg) a TA bajo N_2 . La suspensión se agitó a TA durante 16 h bajo hidrógeno a 50 psi. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se ajustó a pH=8-9 con solución saturada de Na_2CO_3 , se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 830 mg (59 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 267; Encontrado 267.

45 Preparación 1e: 3-[(6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino]piridina-4-carboxilato de metilo

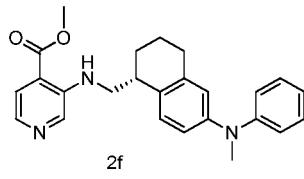
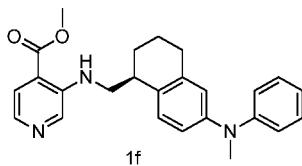


A una solución de la Preparación 1d (500 mg, 1,88 mmol) en DMA (12 mL) se añadió 3-fluoroisonicotinato de metilo (300 mg, 1,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 170 °C durante 1 h en un microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex de 20-80 %) para dar 200 mg (26 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 402; Encontrado 402.

60 65 Preparación 1f: 3-([(1S)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo, y

Preparación 2f: 3-({[(1R)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

5



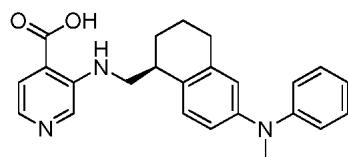
10

La preparación 1e (200 mg) se separó mediante HPLC quiral (columna: Chiralcel IA, 250 mm x 4,6 mm 5um; Fase móvil: Hex:EtOH = 85:15; F: 1,0 ml/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar 95 mg (47 %) de la Preparación 1f (6,54 min) y 92 mg (46 %) de la Preparación 2f (7,91 min), cada uno como un aceite amarillo.

15

Ejemplo 1: Ácido 3-({[(1S)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

20



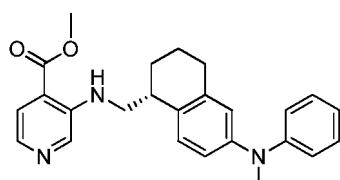
25

A una solución de la Preparación 1f (95 mg, 0,24 mmol) en THF (6 ml) y H₂O se añadió (2 mL) LiOH·H₂O (31 mg, 0,72 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF y el residuo se diluyó con agua y se acidificó a pH=3-4 con una solución acuosa de HCl 1,0 N. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con EtOAc/éter. El sólido se secó al vacío para dar 52 mg (56 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,64-1,67 (1H, m), 1,77-1,84 (3H, m), 2,65-2,68 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,04-3,07 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,41-3,47 (1H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 6,78-6,92 (5H, m), 7,21-7,25 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,36 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₂, 388; Encontrado, 388.

30

Ejemplo 2: Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridin-4-carboxílico

40



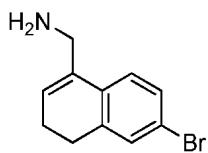
45

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 53 % de la Preparación 2f de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,64-1,68 (1H, m), 1,77-1,84 (3H, m), 2,65-2,68 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,04-3,07 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,41-3,47 (1H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 6,78-6,92 (5H, m), 7,21-7,25 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,36 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₂, 388; Encontrado 388.

50

Preparación 3a: Clorhidrato de (6-bromo-3,4-dihidronaftalen-1-il)metanamina.

55



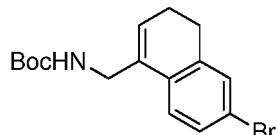
60

A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (5,00 g, 22,0 mmol) y ZnI₂ (300 mg) en tolueno (50 mL) se añadió TMSCN (4,36 g, 44,0 mmol) a TA. La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió lentamente una solución de LAH (20,0 mL, 2,4 M en THF, 44,0 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con la adición de EtOAc (10 ml) a 0 °C y luego agua (5 mL) y NaOH acuoso al 10 % (5 mL). La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para dar los 4,5 g (79 %)

65

5 del intermedio 1-(aminometil)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol en bruto como un aceite marrón. Se añadió una solución de este intermedio (4,5 g, 17,4 mmol) en tolueno (100 mL), una solución 4 N de HCl/dioxano (20 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante 10 min. La mezcla se enfrió a TA y se concentró para dar 3,6 g (75 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro. [M+H] Calculado para C₁₁H₁₂BrN, 237, 239; Encontrado 237, 239.

Preparación 3b: N-[(6-bromo-3,4-dihidronaftalen-1-il)metil]carbamato de *terc*-butilo



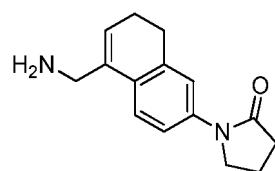
15 A una solución de la Preparación 3A (1,05 g, 3,84 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TEA (1,6 mL, 11,5 mmol), Boc₂O (2,1 g, 9,6 mmol) y DMAP (94 mg, 0,77 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex de 20-60 %) para dar 900 mg (69 %) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (9H, s), 2,24-2,29 (2H, m), 2,70-2,74 (2H, m), 4,12 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,56 (1H, br s), 6,03 (1H, t, J = 4,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,26-7,32 (2H, m).

20 Preparación 3c: N-[(6-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidronaftalen-1-il)metil]carbamato de *terc*-butilo



30 A una solución de la preparación 3b (900 mg, 2,67 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió 2-pirrolidinona (680 mg, 8,0 mmol), Cs₂CO₃ (1,3 g, 4,0 mmol), BINAP (283 mg, 0,45 mmol) y Pd(OAc)₂ (60 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex de 30-80 %) para dar 470 mg (51 %) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,38 (9H, s), 2,01-2,08 (2H, m), 2,18-2,23 (2H, m), 2,45-2,50 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,81 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,92 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,86 (1H, s), 7,02 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, s).

40 Preparación 3d: Clorhidrato 1-[5-(aminometil)-7,8-dihidronaftalen-2-il]pirrolidin-2-ona,

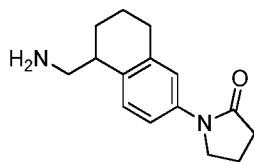


50 Se agitó una solución de la Preparación 3c (470 mg, 1,37 mmol) en HCl/dioxano 4 N (10 mL) durante la noche a TA. La mezcla se concentró hasta 330 mg (99 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón claro. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 2,19-2,23 (2H, m), 2,38-2,41 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 8,2 Hz), 2,84 (2H, t, J = 8,2 Hz), 3,96 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,02 (2H, s), 6,26 (1H, t, J = 4,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,52 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 6,8 Hz). [M+H] Calculado para C₁₅H₁₈N₂O, 243; Encontrado 243.

55 Preparación 3e: 1-[5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]pirrolidin-2-ona

60

65



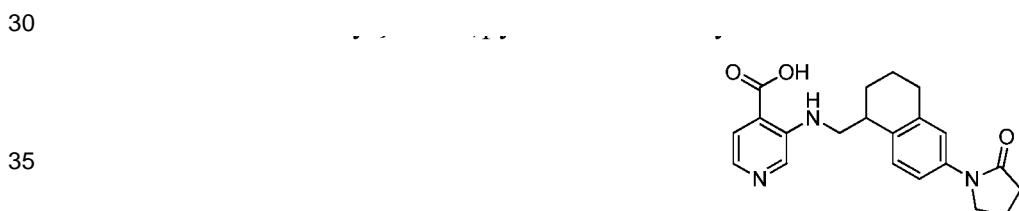
10 A una solución de la Preparación 3D (330 mg, 1,36 mmol) en MeOH (10 mL) y HCl conc. (una gota) se añadió Pd/C (50 mg) al 10 % a TA bajo N₂. La suspensión se agitó durante la noche bajo hidrógeno a 50 psi. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se ajustó a pH=8-9 con solución saturada de Na₂CO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 240 mg (72 %) del compuesto del título como un sólido blanco. [M+H] Calculado para C₁₅H₂₀N₂O, 245; Encontrado 245.

15 Preparación 3f: 3-((6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 15 % de la Preparación 3e de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₅N₃O₃, 380; Encontrado 380.

Ejemplo 3: Ácido 3-((6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 92 % de la Preparación 3f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,69 (1H, m), 1,78-1,84 (3H, m), 2,00-2,07 (2H, m), 2,44-2,50 (2H, m), 2,70-2,73 (2H, m), 3,06-3,10 (1H, m), 3,38-3,45 (1H, m), 3,54-3,58 (1H, m), 3,79 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,34 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₁H₂₃N₃O₃, 366; Encontrado 366.

45 Preparación 4a: 6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

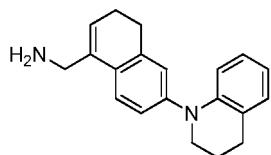


55 A una solución de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il 4-metilbenceno-1-sulfonato (1,0 g, 3,4 mmol) en THF (20 mL) se añadió 1,2, 3,4-tetrahidroquinolina (0,55 g, 4,1 mmol), Pd(OAc)₂ (92 mg, 0,41 mmol), BINAP (383 mg, 0,61 mmol) y Cs₂CO₃ (1,7 g, 5,1 mmol). La mezcla se calentó a refluo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos de 10 %) para dar 0,72 g (76 %) del compuesto del título en forma de un aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,04 (m, 4H), 6,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90(dt, J = 7,6 Hz, 1,2Hz, 1H), 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,14-2,08 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H). [M+H] Calculado para C₁₉H₁₉NO, 278; Encontrado 278.

60 Preparación 4b: Clorhidrato de [6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)-3,4-dihidronaftalen-1-il]metanamina,

65

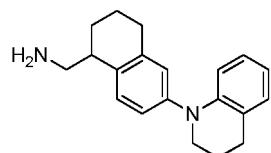
5



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65 % de la Preparación 4a acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C₂₀H₂₂N₂, 291; Encontrado 291.

Preparación 4c: [6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]metanamina

15

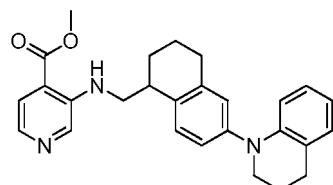


20

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 96 % de la Preparación 4b acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e, excepto que la reacción se calentó a 50 °C. [M+H] Calculado para C₂₀H₂₄N₂, 293; Encontrado 293.

25 Preparación 4d: 3-({[6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

30



35

A una solución de la Preparación 4c (0,49 g, 1,7 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió 3-bromoisonicotinato de metilo (0,36 g, 1,7 mmol), Pd₂(dba)₃ (31 mg, 0,033 mmol), Xantphos (58 mg, 0,1 mmol) y Cs₂CO₃ (0,76 g, 2,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc Hex de 10-30 %) para dar 0,35 g (49 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 8,0 Hz 7,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,64-3,58 (m, 3H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,84 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,78-2,74 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,97-1,75 (m, 4H). [M+H] Calculado para C₂₇H₂₉N₃O₂, 428; Encontrado 428.

45

Ejemplo 4: Ácido 3-({[6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

50

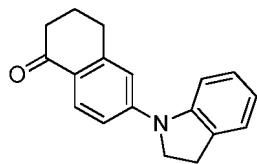


55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 21 % de la Preparación 4d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,35 (s, 1H), 7,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,01-6,93 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 7,6 Hz, 8,0Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 7,6Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,62-3,51 (m, 3H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 4H), 1,94-1,78 (m, 6H). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₇N₃O₂, 414; Encontrado 414.

Preparación 5a: 6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ona

65



10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 93 % mediante el uso de indolina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4a. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₇NO, 264; Encontrado 264.

Preparación 5b: Clorhidrato de [6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3,4-dihidronaftalen-1-il] metanamina,



20 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 77 % de la Preparación 5a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₀N₂, 277; Encontrado 277.

25 Preparación 5c: [6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metanamina



35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 97 % de la Preparación 5b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e, excepto que la reacción se calentó a 50 °C. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₂N₂, 279; Encontrado 279.

40 Preparación 5d: 3-({[6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



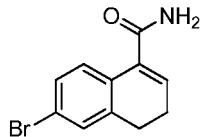
50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 24 % de la Preparación 5c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₇N₃O₂, 414; Encontrado 414.

Ejemplo 5: Ácido 3-({[6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



60 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % de la Preparación 5d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,67-2,88 (4H, m), 2,71-2,77 (2H, m), 3,03-3,10 (3H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 3,56-3,58 (1H, m), 3,88 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,67-6,71 (1H, m), 6,93-6,94 (1H, m), 7,02-7,04 (3H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,84 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,39 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₅N₃O₂, 400; Encontrado 400.

Preparación 6a: 6-bromo-34-dihidronaftaleno-1-carboxamida

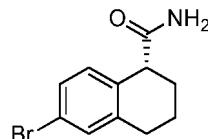


10

A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (5,46 g, 24,3 mmol) y ZnI₂ (50 mg) en tolueno (50 mL) se añadió TMSCN (4,82 mL, 48,6 mmol) y la solución se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se enfrió a TA y se añadió H₂SO₄ (5,6 mL). Luego AcOH (34 mL), H₂SO₄ (25 mL) y H₂O se añadieron (4 mL) a la reacción y se calentó a 105 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se vertió sobre agua helada (250 mL). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 4,88 g (80 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□2,25-2,33 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 8,0 Hz), 6,51 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,20 (1H, br s), 7,35-7,40 (3H, m), 7,65 (1H, br s). [M+H] Calculado para C₁₁H₁₀BrNO, 252, 254; Encontrado 252, 254.

15

Preparación 6b: (1R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida



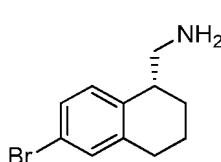
30

A una solución de la Preparación 6a (4,88 g, 19,4 mmol) en MeOH (75 mL) y THF (75 mL) se añadió Ru(OAc)₂[s-binap] (82 mg, 0,097 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C bajo hidrógeno a 120 psi durante la noche. La solución se concentró para dar el compuesto del título en bruto (ee > 80 %). La recristalización en ACN dio 3,8 g (77 %) del compuesto del título (ee > 96 %) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,55-1,62 (1H, m), 1,85-1,94 (3H, m), 2,67-2,74 (2H, m), 3,56 (1H, t, J = 6,6 Hz), 6,98 (1H, br s), 7,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,25-7,29 (2H, m), 7,47 (1H, br s). [M+H] Calculado para C₁₁H₁₂BrNO, 254, 256; Encontrado 254, 256. Columna analítica: Chiralcel: AS-H, Fase móvil: Hex: EtOH = 60: 40.

35

Preparación 6c: [(1R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina

40



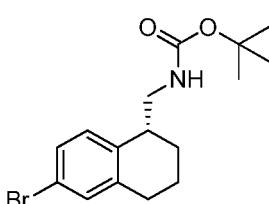
50

A una solución de la Preparación 6b (2,5 g, 9,84 mmol) en THF (40 mL) se añadió BH₃·THF (39,4 mL, 1,0 M en THF, 39,4 mmol) a TA y la solución se calentó a 55 °C durante la noche. La solución se enfrió y se inactivó con H₂SO₄ (8 mL) al 10 % y se agitó durante 6 h. La solución se hizo básica con NH₄OH ac. y se extrajo (3X) con EtOAc. Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentró para dar 2,36 g (100 %) del compuesto del título crudo como un aceite marrón. [M+H] Calculado para C₁₁H₁₄BrN, 240, 242; Encontrado 240, 242.

55

Preparación 6d: N-[(1R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metilcarbamato de *terc*-butilo

55

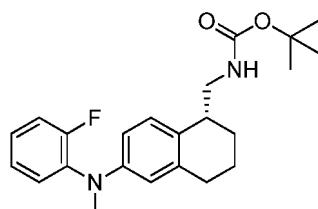


65

A una solución de la Preparación 6c (2,36 g, 9,83 mmol) y DIEA (2,23 mL, 12,8 mmol) en DCM (50 mL) se añadió (Boc)₂O (2,58 g, 11,8 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. La solución se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex de 10-60 %) dio 3,02 g (90 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (9H, s), 1,72-1,85 (4H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 2,88-2,96 (1H, m), 3,21-3,27 (1H, m), 3,35-3,42 (1H, m), 4,61 (1H, br s), 7,08 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,22-7,27 (2H, m). [M+H] Calculado para C₁₆H₂₂BrNO₂, 340, 342; Encontrado 340, 342.

Preparación 6e: N-{[(1R)-6-[(2-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}carbamato de *terc*-butilo

10



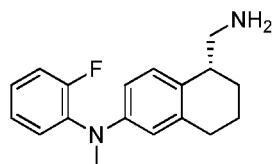
15

20

A una suspensión de Preparación 6d (150 mg, 0,442 mmol), 2-fluoro-N-metilanilina (83 mg, 0,66 mmol), BINAP (14 mg, 0,022 mmol) y Cs₂CO₃ (216 mg, 0,664 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió Pd(OAc)₂ (3 mg, 0,01 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a 105 °C durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 8:1) dio 105 mg (62 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₉FN₂O₂, 385; Encontrado 385.

Preparación 6f: (5R)-5-(aminometil)-N-(2-fluorofenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina

30



35

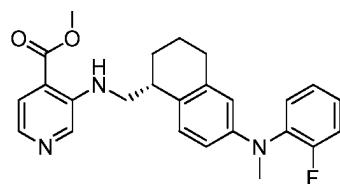
40

A una solución de la Preparación 6e (105 mg, 0,273 mmol) en EtOAc (5 mL) se añadió HCl/EtOAc (5 mL, 1,0 M) y la reacción se agitó a TA durante 30 min. La solución se concentró, se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 79 mg (100 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₁FN₂, 285; Encontrado 285.

Preparación 6g: Ácido metil 3-{[(1R)-6-[(2-fluorofenil)metil]amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}piridina-4-carboxílico

45

50



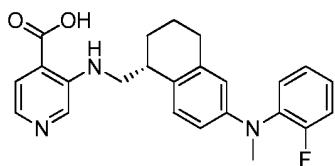
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 60 % de la Preparación 6f de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₆FN₃O₂, 420; Encontrado 420.

55

Ejemplo 6: Ácido 3-{[(1R)-6-[(2-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

60

65



10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 79 % de la Preparación 6 g de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,62-1,83 (4H, m), 2,61-2,63 (2H, m), 2,98-3,02 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,34-3,41 (1H, m), 3,50-3,55 (1H, m), 6,44-6,48 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,22-7,33 (4H, m), 7,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_2$, 406; Encontrado 406.

15 Preparación 7a: N-{[(1R)-6-[(3-fluorophenyl)(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]methyl}carbamato de terc-butilo



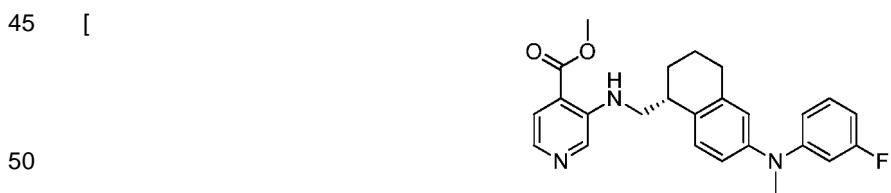
25 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 56 % de la Preparación 6d y 3-fluoro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para $C_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2$, 385; Encontrado 385.

30 Preparación 7b: (5R)-5-(aminomethyl)-N-(3-fluorophenyl)-N-metil-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-amina



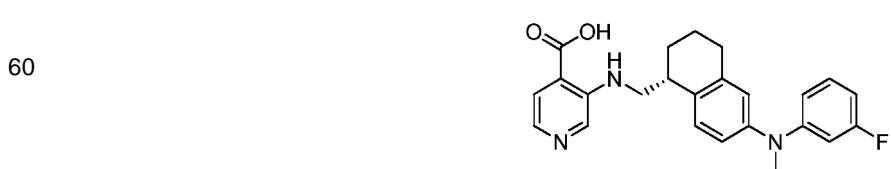
40 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 7a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6f. [M+H] Calculado para $C_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2$, 285; Encontrado 285.

45 Preparación 7c: Ácido metil 3-{[(1R)-6-[(3-fluorophenyl)(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]methyl}piridina-4-carboxílico



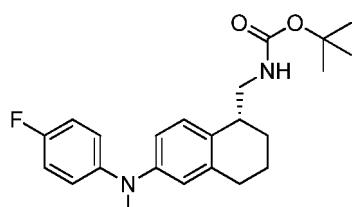
55 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 66 % de la Preparación 7b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para $C_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2$, 420; Encontrado 420.

Ejemplo 7: Ácido 3-{[(1R)-6-[(3-fluorophenyl)(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]methyl}amino)piridina-4-carboxílico



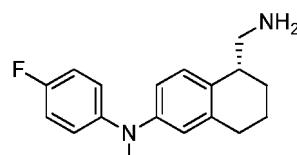
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 76 % de la Preparación 7c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,67-1,86 (4H, m), 2,69-2,72 (2H, m), 3,09-3,12 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,44-3,50 (1H, m), 3,59-3,64 (1H, m), 6,51-6,58 (3H, m), 6,92-6,95 (2H, m), 7,14-7,20 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,38 (1H, s). [M+H]
5 Calculado para C₂₄H₂₄FN₃O₂, 406; Encontrado 406.

Preparación 8a: N-{[(1R)-6-[(4-fluorofenil)(metil)amino]1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}carbamato de *terc*-butilo



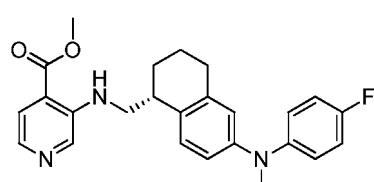
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 76 % de la Preparación 6d y 4-fluoro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₉FN₂O₂, 385; Encontrado 20 385.

Preparación 8b: (5R)-5-(aminometil)-N-(4-fluorofenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



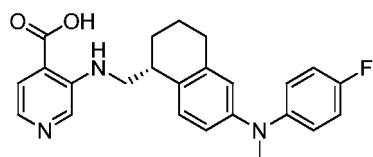
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 8a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6f. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₁FN₂, 285; Encontrado 285.

35 Preparación 8c: Ácido metil 3-{{[(1R)-6-[(4-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino}piridina-4-carboxílico



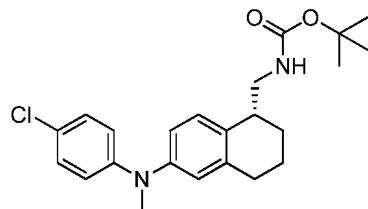
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 42 % de la Preparación 8b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₆FN₃O₂, 420; Encontrado 420.

50 Ejemplo 8: Ácido 3-{{[(1R)-6-[(4-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino}piridina-4-carboxílico



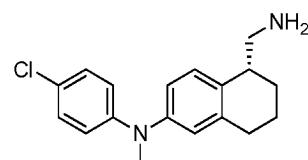
60 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % de la Preparación 8c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,63-1,67 (1H, m), 1,75-1,85 (3H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 3,02-3,06 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,39-3,45 (1H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 6,68-6,73 (2H, m), 6,97-7,02 (2H, m), 7,07-7,13 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,69 (1H, br s), 7,82 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,34 (1H, s), 13,36 (1H, br s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄FN₃O₂, 406; Encontrado 406.

65 Preparación 9a: N-{[(1R)-6-[(4-clorofenil)(metil)amino]1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}carbamato de *terc*-butilo



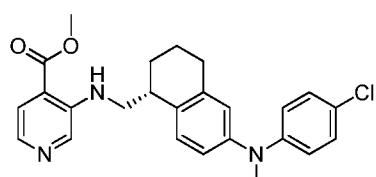
10 A una solución de la Preparación 6d (200 mg, 0,59 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió 4-cloro-N-metilanilina (100 mg, 0,7 mmol), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,03 mmol), Xantphos (51 mg, 0,15 mmol) y NaOtBu (68 mg, 0,7 mmol). La mezcla se calentó a 96 °C en un microondas durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM de 0-10 %) para dar 168 mg (76 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₉CIN₂O₂, 401; Encontrado 401.

15 Preparación 9b: (5R)-5-(aminometil)-N-(4-clorofenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



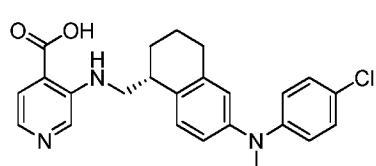
25 La preparación 9a (168 mg, 0,42 mmol) se agitó en TFA/DCM al 50 % durante 1 h. La solución se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y concentró para dar 126 mg (cuantitativo) de aceite transparente. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₁CIN₂, 301; Encontrado 301.

30 Preparación 9c: Ácido metil 3-({[(1R)-6-[(4-clorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



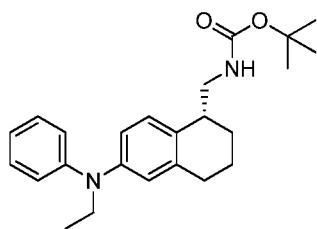
40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 12 % de la Preparación 9b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₆CIN₃O₂, 436; Encontrado 436.

45 Ejemplo 9: Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-clorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



55 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 76 % de la Preparación 9c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1,73-1,79 (1H, m), 1,90-1,97 (3H, m), 2,73-2,81 (2H, m), 3,12-3,15 (1H, s), 3,23 (3H, s), 3,42-3,48 (1H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 6,81-6,85 (4H, m), 7,15 (2H, dd, J = 6,8, 2,2 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,76-7,82 (2H, m), 8,21 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄CIN₃O₂, 422; Encontrado 422.

60 Preparación 10a: N-{{(1R)-6-[etil(fenil)amino]1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}carbamato de *terc*-butilo



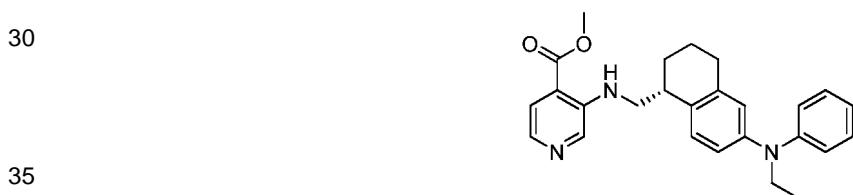
10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 59 % de la Preparación 6d y N-etilanilina acuerdo con el procedimiento general para la preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₄H₃₂N₂O₂, 381; Encontrado 381.

Preparación 10b: (5R)-5-(aminomethyl)-N-ethyl-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



25 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 10a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9b. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₄N₂, 281; Encontrado 281.

Preparación 10c: 3-({[(1R)-6-[etil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



40 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 82 % de la Preparación 10b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₂, 416; Encontrado 416.

Ejemplo 10: Ácido 3-({[(1R)-6-[etil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



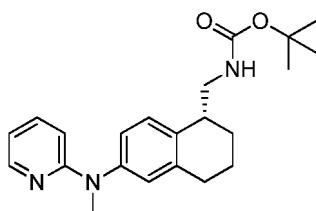
55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % de la Preparación 10c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,63-1,83 (4H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 3,03-3,07 (1H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,55-3,61 (1H, m), 3,70 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,75-6,89 (5H, m), 7,19-7,25 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,69 (1H, br s), 7,82 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,34 (1H, s), 13,47 (1H, br s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₂, 402; Encontrado 402.

Preparación 11a: N-[(1R)-6-[metil(piridin-2-il)amino]1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]carbamato de *terc*-butilo

60

65

5

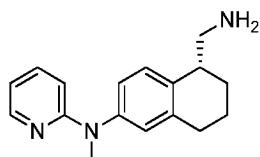


10

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 41 % de la Preparación 6d y N-metil-2-piridinamina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₉N₃O₂, 368; Encontrado 368.

15 Preparación 11b: N-[5R]-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N-metilpiridin-2-amina

20

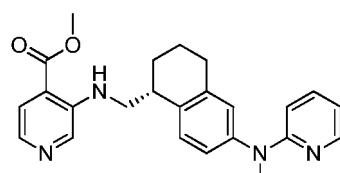


25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 99 % de la Preparación 11a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6f. [M+H] Calculado para C₁₇H₂₁N₃, 268; Encontrado 268.

Preparación 11c: 3-{[(1R)-6-[metil(piridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

30

35

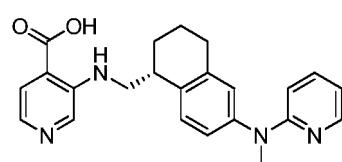


40 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 42 % de la Preparación 11b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₆N₄O₂, 403; Encontrado 403.

Ejemplo 11: Ácido 3-{[(1R)-6-[metil(piridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

45

50

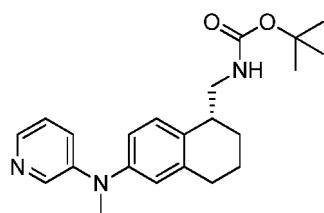


55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 32 % de la Preparación 11c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,67-1,71 (1H, m), 1,80-1,88 (3H, m), 2,70-2,74 (2H, m), 3,02-3,05 (1H, m), 3,23-3,29 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,47-3,50 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,61-6,64 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37-7,41 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 4,8 Hz), 9,19 (1H, br s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₄N₄O₂, 389; Encontrado 389.

60 Preparación 12a: N-{[(1R)-6-[metil(piridin-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}carbamato de *terc*-butilo

65

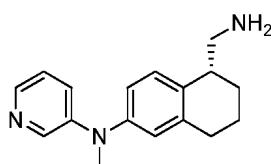
5



10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 77 % de la Preparación 6d y N-metil-3-piridinamina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₉N₃O₂, 368; Encontrado 368.

15 Preparación 12b: N-[5R]-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N-metilpiridin-3-amina

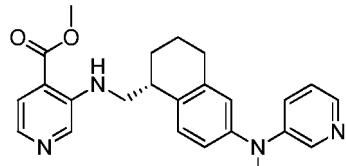
20



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % de la Preparación 12a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9b. [M+H] Calculado para C₁₇H₂₁N₃, 268; Encontrado 268.

30 Preparación 12c: 3-({[(1R)-6-[metil(piridin-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

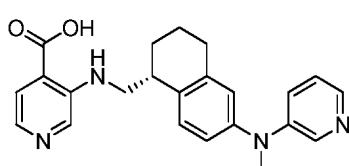
35



40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 27 % de la Preparación 12b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₆N₄O₂, 403; Encontrado 403.

Ejemplo 12: Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(piridin-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

45

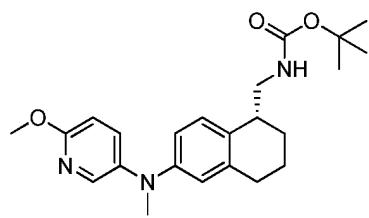


50 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 62 % de la Preparación 12c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1,75-1,79 (1H, m), 1,93-1,99 (3H, m), 2,72-2,81 (2H, m), 3,19-3,23 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,50-3,63 (2H, m), 6,91-6,97 (2H, m), 7,30-7,38 (3H, m), 7,76-7,82 (2H, m), 7,92 (1H, br s), 8,04 (1H, br s), 8,15 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₄N₄O₂, 389; Encontrado 389.

55 Preparación 13a: N-{[(1R)-6-[(6-metoxipiridin-3-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}carbamato de *terc*-butilo

60

65



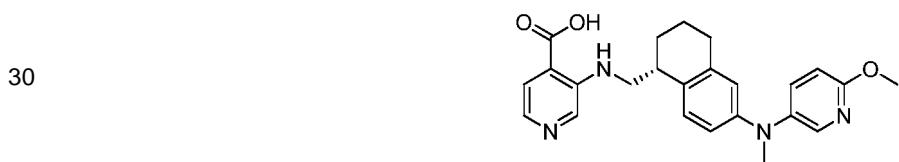
10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 64 % de la Preparación 6d y 6-metoxi-N-metil-piridin-3-amina de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₃H₃₁N₃O₃, 398; Encontrado 398.

Preparación 13b: N-[5R)-5-(aminomethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-il]-6-methoxy-N-methylpiridin-3-amina



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 98 % de la Preparación 13a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9b. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₃N₃O, 298; Encontrado 298.

25 Ejemplo 13: Ácido 3-({[(1R)-6-[(6-metoxipirimidin-3-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]metil}amino) piridina-4-carboxílico



35 Se combinaron ácido 3-fluoroisonicotínico (52 mg, 0,36 mmol), Preparación 13b (108 mg, 0,36 mmol) y DIEA (64 µL, 0,36 mmol) en DMA (2 mL) y la solución se calentó a 168 °C en el microondas durante 1 h. La solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativo (ACN/agua de 35-85 % con 0,1 % de ácido fórmico) para dar 58 mg (39 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,61-1,80 (4H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,99-3,04 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,40-3,55 (2H, m), 3,83 (3H, s), 6,54-6,60 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,72 (1H, br s), 7,82 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,95 (1H, s), 8,34 (1H, s), 13,29 (1H, br s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₆N₄O₃, 419; Encontrado 419.

Preparación 14a: Clorhidrato de (7-bromo-2H-cromen-4-il)metanamina,



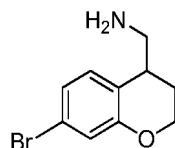
55 A una solución de 7-bromocroman-4-ona (5,00 g, 22,0 mmol) y ZnI₂ (30 mg) en tolueno (50 mL) se añadió TMSCN (4,36 g, 44,0 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió lentamente una solución de LAH (20,0 mL, 2,4 M en THF, 44,0 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La reacción se detuvo con la adición de EtOAc (10 mL) a 0 °C, seguido de agua (5 mL) y NaOH acuoso al 10 % (5 mL). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró a través de Celite y se concentró para dar 4,5 g (79 %) del producto intermedio 4-(aminometil)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ol crudo en forma de un aceite amarillo.

60 A una solución de este intermedio (4,50 g, 17,4 mmol) en tolueno (100 mL) se añadió HCl 4 N / dioxano solución (20 mL) y la mezcla se agitó a refluo durante 10 min. La mezcla se enfrió a TA y se concentró. El residuo se precipitó en EtOAc frío y se recogió para dar 3,6 g (75 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₀BrNO, 240, 242; Encontrado 240, 242.

65

Preparación 14b: (7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metanamina

5

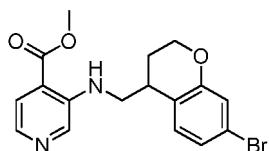


- 10 A una solución de la Preparación 14a (2,0 g, 7,2 mmol) en MeOH (20 mL) y AcOH (2 mL) se añadió Ni Raney (200 mg) a TA. La suspensión se agitó durante la noche a una atmósfera de hidrógeno a 50 psi. La mezcla de reacción se filtró y el pH se ajustó a 7-8 con solución saturada de Na₂CO₃. La solución se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 1,32 g (75 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₂BrNO, 242, 244; Encontrado, 242, 244.

15

Preparación 14c: 3-{{(7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxilato de metilo

20



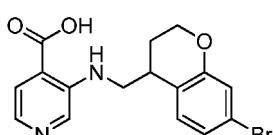
25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 44 % de la Preparación 9b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₇BrN₂O₃, 377, 379; Encontrado, 377, 379.

30

Ejemplo 14: Ácido 3-{{(7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico

35

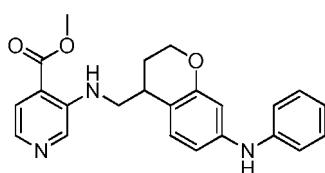


40

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 59 % de la Preparación 14c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,87-2,01 (2H, m), 3,10-3,14 (1H, m), 3,49-3,55 (1H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 4,16-4,23 (2H, m), 6,99-7,04 (2H, m), 7,27 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,42 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₅BrN₂O₃, 363, 365; Encontrado, 363, 365.

Preparación 15a: 3-({[7-(fenilamino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

45



50

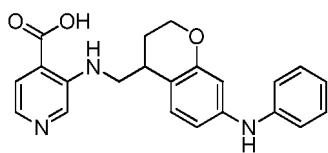
Una suspensión de la Preparación 14c (100 mg, 0,26 mmol), anilina (25,0 mg, 0,26 mmol) Cs₂CO₃ (130 mg, 0,40 mmol), Pd(OAc)₂ (2,0 mg, 0,007 mmol) y BINAP (9,0 mg, 0,013 mmol) en tolueno (10 mL) se agitó a 100 °C bajo N₂ durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. La purificación mediante chromatografía en gel de sílice (PE:EA = 1:1) dio 54 mg (52 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₃N₃O₃, 390; Encontrado 390.

60

Ejemplo 15: Ácido 3-({[7-(fenilamino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

65

5

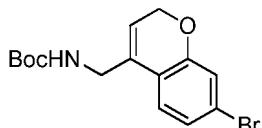


El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 71 % de la Preparación 15a de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): □□1,86-1,88 (1H, m), 1,96-1,99 (1H, m), 3,04-3,05 (1H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,63-3,67 (1H, m), 4,12-4,17 (2H, m), 6,47 (1H, s), 6,48-6,61 (1H, m), 6,78-6,82 (1H, m), 7,04 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,11-7,23 (3H, m), 7,58 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,08 (1H, s), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$, 376; Encontrado 376.

Preparación 16a: [(7-bromo-2H-cromen-4-il)metil]carbamato de *terc*-butilo

15

20

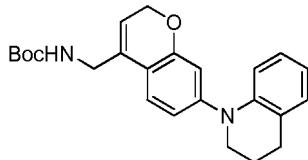


TEA A una solución de la Preparación 14a (3,6 g, 13 mmol) en DMF (30 mL) se añadió (5,5 mL, 39 mmol) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3,40 g, 15,6 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 4:1) para dar 3,19 g (72 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): □□6,97-7,03 (m, 3H), 5,72-5,75 (m, 1H), 4,76-4,79 (m, 2H), 4,67 (br s, 1H), 4,08-4,15 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$, 340, 342; Encontrado 340, 342.

Preparación 16b: N-{[7-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)2H cromen-4-il]metil}carbamato de *terc*-butilo

30

35

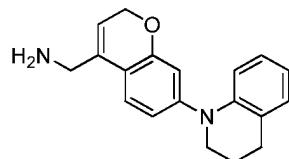


A una solución de la preparación 16a (500 mg, 1,47 mmol) en THF (15 mL) se añadió 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (215 mg, 1,62 mmol), Cs_2CO_3 (719 g, 2,21 mmol), BINAP (220 mg, 0,35 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40 mg, 0,18 mmol). La mezcla se mantuvo a refljo durante la noche en nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar 360 mg (62 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$, 393; Encontrado 393.

Preparación 16c: Clorhidrato de [7-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)-2H-cromen-4-il] metanamina,

45

50

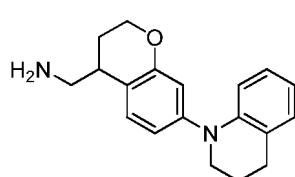


Se agitó una solución de la Preparación 16b (360 mg, 0,918 mmol) en HCl/EtOAc 4 N (20 mL) durante la noche a TA. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título en bruto como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, 293; Encontrado 293.

Preparación 16d: [7-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina

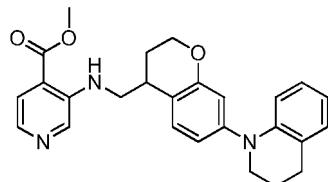
60

65



A una solución de la Preparación 16c (300 mg, 0,913 mmol) en MeOH (20 mL) y HCl conc. (una gota) se añadió Pd/C al 10 % (30 mg) en atmósfera de N₂. La suspensión se agitó a TA bajo 50 psi de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se ajustó a pH=7-8 con solución saturada de K₂CO₃, se secó (Na₂SO₄) y concentró para dar 240 mg (90 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₂N₂O, 295; Encontrado 295.

Preparación 16e: 3-({[7-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



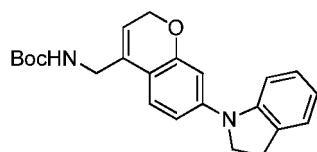
A una solución de la Preparación 16d (240 mg, 0,816 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió 3-bromoisonicotinato de metilo (176 mg, 0,816 mmol), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,016 mmol), Xantphos (29 mg, 0,049 mmol) y Cs₂CO₃ (373 mg, 1,14 mmol). La mezcla se calentó a refluo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc = 2:1) para dar 90 mg (26 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₇N₃O₃, 430; Encontrado 430.

Ejemplo 16: Ácido 3-({[7-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



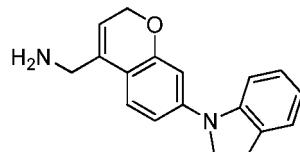
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 86 % de la Preparación 16f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,87-2,02 (4H, m), 2,75 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 3,08-3,12 (1H, m), 3,51-3,68 (3H, m), 3,68-3,72 (1H, m), 4,13-4,23 (2H, m), 6,58 (1H, s), 6,65 (2H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,70-6,73 (1H, m), 6,89 (1H, t, *J* = 7,2 Hz), 7,00 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,28 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₅N₃O₃, 416; Encontrado 416.

Preparación 17a: N-{[7-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2H-cromen-4-il]metil}carbamato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 59 % de la Preparación 16a y indolina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16c. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₆N₂O₃, 379; Encontrado 379.

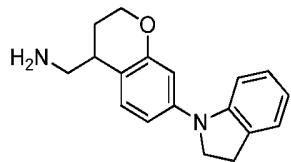
Preparación 17b: Clorhidrato de [7-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2H-cromen-4-il]metanamina,



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 84 % de la Preparación 17a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16c. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₈N₂O, 279; Encontrado 279.

Preparación 17c: [7-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina

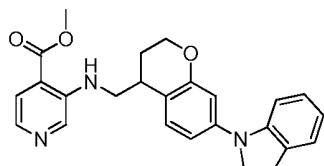
5



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 86 % de la Preparación 17b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16d. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₀N₂O, 281; Encontrado 281.

Preparación 17d: 3-((7-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

15

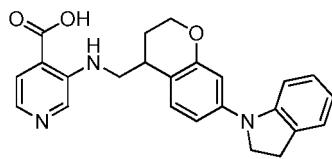


20

A una solución de la Preparación 17c (350 mg, 1,25 mmol) en DMA (6 mL) se añadió 3-fluoroisonicotinato de metilo (195 mg, 1,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 170 °C durante 1 h en un microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 2:1) dio 79 mg (15 %) del compuesto del título como una goma amarilla. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₅N₃O₃, 416; Encontrado 416.

Ejemplo 17: Ácido 3-((7-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico

30

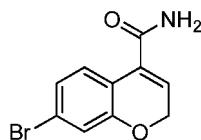


35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43 % de la Preparación 17d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,87-1,90 (1H, m), 1,97-2,01 (1H, m), 3,03-3,09 (3H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 3,86 (2H, t, *J* = 9,0 Hz), 4,13-4,21 (2H, m), 6,58 (1H, s), 6,67-6,71 (1H, m), 6,77-6,80 (1H, m), 7,02-7,05 (2H, m), 7,15 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,26 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₃N₃O₃, 402; Encontrado 402.

Preparación 18a: 7-bromo-2H-cromen-4-carboxamida

45



50

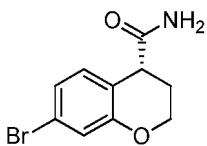
A una solución de 7-bromocroman-4-ona (2,0 g, 8,8 mmol) y AlCl₃ (118 mg, 0,9 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió TMSCN (1,3 mL, 9,7 mmol). La solución se agitó a 40 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a TA y H₂SO₄ (1,0 mL), seguido de AcOH (13 mL) y más H₂SO₄ (4,3 mL). La reacción se calentó a 130 °C y se agitó durante 6 h. La reacción se enfrió, se vertió sobre H₂O (100 mL) y se filtró. La torta de filtración se disolvió en THF (50 mL) y se filtró. Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron para dar 1,0 g (45 %) del compuesto del título en bruto como un sólido blanquecino. [M+H] Calculado para C₁₀H₈BrNO₂, 254, 256; Encontrado 254, 256.

Preparación 18b: (4R)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxamida

60

65

5

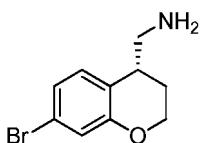


A una solución de la Preparación 18a (6,0 g, 23,6 mmol) en MeOH (70 mL) y THF (70 mL) se añadió Ru(OAc)₂[s-binap] (100 mg). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche con H₂ 5,0 MPa. La solución se concentró para obtener el compuesto del título en bruto (ee> 90 %). Éste se recristalizó en EtOAc para dar 3,5 g (58 %, ee> 95 %) como un sólido blanco. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₀BrNO₂ 256, 258; Encontrado 256, 258. Columna analítica: Chiralcel: AS-H, Fase móvil: CO₂:MeOH = 70:30.

Preparación 18c: [(4R)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina

15

20

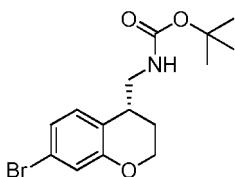


A una solución de la Preparación 18b (500 mg, 2,0 mmol) en THF (10 mL) se añadió BH₃ THF (9,8 mL, 1,0 M, 9,8 mmol) a TA. La mezcla se calentó a 45 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (10 mL), se basificó a pH 9 con una solución saturada de Na₂CO₃ y luego se extrae con EtOAc (3350 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y concentraron para dar 500 mg del compuesto del título en bruto como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₂BrNO, 242, 244; Encontrado 242, 244.

Preparación 18d: N-[(4R)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metilcarbamato de *terc*-butilo

30

35

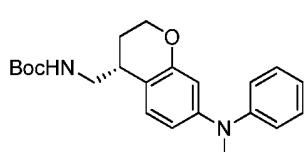


A una solución de la Preparación 18c (2,0 mmol) y TEA (0,8 mL, 5,9 mmol) en DCM (10 mL) se añadió Boc₂O (510 mg, 2,3 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a TA durante la noche. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar 270 mg (41 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₁₅H₂₀BrNO₃ 342, 344; Encontrado 342, 344.

Preparación 18e: N-[(4R)-7-[metil(fenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metilcarbamato de *terc*-butilo

45

50

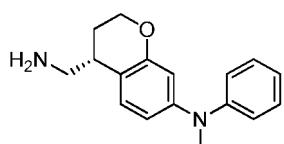


El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 57 % de la Preparación 18d y N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₈N₂O₃, 369; Encontrado 369.

55

Preparación 18f: (4R)-4-(aminometil)-N-metil-N-fenil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina

60

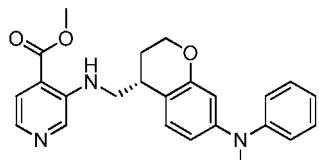


65

El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 18e de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6f. [M+H] Calculado para C₁₇H₂₀N₂O, 269; Encontrado 269.

- 5 Preparación 18g: 3-({[(4R)-7-[metil(fenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

10



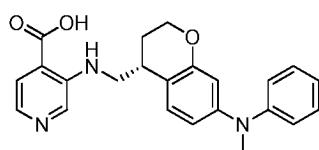
15

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 68 % de la Preparación 18f de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16f. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Encontrado 404.

20

Ejemplo 18: Ácido 3-({[(4R)-7-[metil(fenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

25



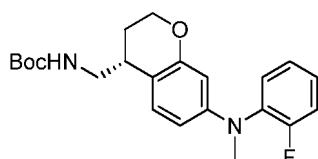
35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 32 % de la Preparación 18 g de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,87-1,88 (1H, m), 1,96-1,97 (1H, m), 3,06-3,09 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,44-3,52 (1H, m), 3,64-3,66 (1H, m), 4,12-4,18 (2H, m), 6,36 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 6,48 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,91-7,01 (3H, m), 7,17-7,29 (3H, m), 7,56 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,40 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₃N₃O₃, 390; Encontrado 390.

30

Preparación 19a: N-{[(4R)-7-[(2-fluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}carbamato de *terc*-butilo

40



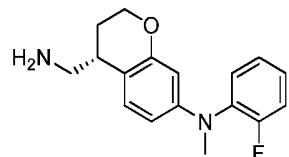
45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65 % de la Preparación 18d y 2-fluoro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₇FN₂O₃, 387; Encontrado 387.

50

Preparación 19b: (4R)-4-(aminometil)-N-(2-fluorofenil)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina

55

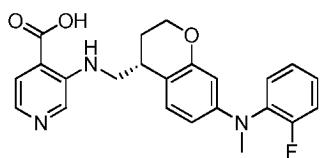


60

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 50 % de la Preparación 19b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄FN₃O₃, 422; Encontrado 422.

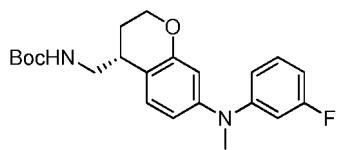
Ejemplo 19: Ácido 3-({[(4R)-7-[(2-fluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

65



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % de la Preparación 19c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,81-1,85 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,99-3,02 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,41-3,44 (1H, m), 3,58-3,63 (1H, m), 4,08-4,14 (2H, m), 6,04 (1H, s), 6,18 (1H, dd, J = 1,2, 7,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,24-7,34 (4H, m), 7,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$, 408; Encontrado 408.

15 Preparación 20a: N-[(4R)-7-[(3-fluorophenyl)(methyl)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]methylecarbamato de *tert*-butilo



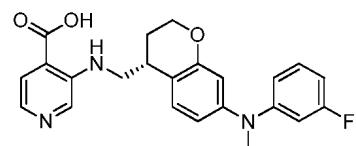
25 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 83 % de la Preparación 18d y 3-fluoro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3$, 387; Encontrado 387.

Preparación 20b: (4R)-4-(aminometil)-N-(3-fluorophenyl)-N-metil-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-7-amina



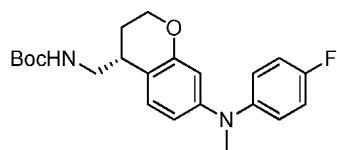
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 12 % de la Preparación 20b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16e. [M+H] Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3$, 422; Encontrado 422.

40 Ejemplo 20: Ácido 3-({[(4R)-7-[(3-fluorophenyl)(methyl)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]methil}amino)piridina-4-carboxílico



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 46 % de la Preparación 20c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8): □□8,30 (s, 1H), 7,74 (brs, 2H), 7,48 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,59-6,45 (m, 4H), 6,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 2H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$, 408; Encontrado 408.

55 Preparación 21a: N-[(4R)-7-[(4-fluorophenyl)(methyl)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]methylecarbamato de *tert*-butilo



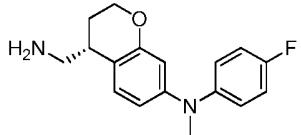
65

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 55 % de la Preparación 18d y 4-fluoro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₇FN₂O₃, 387; Encontrado 387.

5

Preparación 21b: (4R)-4-(aminometil)-N-(4-fluorofenil)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina

10



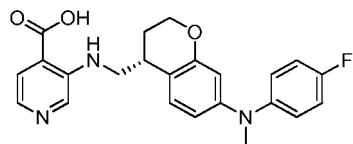
15

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 83 % de la Preparación 21b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄FN₃O₃, 422; Encontrado 422.

Ejemplo 21: Ácido 3-({[(4R)-7-[4-fluorofenil](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil)amino)piridina-4-carboxílico

20

25



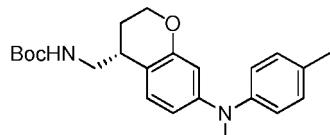
30

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 83 % de la Preparación 21c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,82-1,87 (1H, m), 1,94-1,99 (1H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,43-3,49 (1H, m), 3,63-3,67 (1H, m), 4,09-4,20 (2H, m), 6,26 (1H, s), 6,38 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,04-7,08 (2H, m), 7,11-7,16 (3H, m), 7,56 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,39 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₂FN₃O₃, 408; Encontrado 408.

35

Preparación 22a: N-{{(4R)-7-[metil(4-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil}carbamato de *terc*-butilo

40

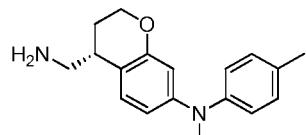


45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45 % de la Preparación 18d y 4-metil-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₃H₃₀N₂O₃, 383; Encontrado 383.

Preparación 22b: (4R)-4-(aminometil)-N-metil-N-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina

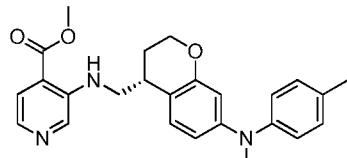
50



55

Preparación 22c: 3-{{(4R)-7-[metil(4-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil}amino)piridina-4-carboxilato metil

60

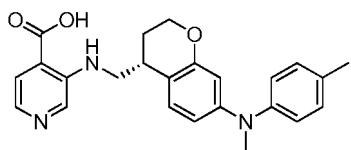


65

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 29 % de la Preparación 22b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16e. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Encontrado 418.

- 5 Ejemplo 22: Ácido 3-({[(4R)-7-[metil(4-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

10

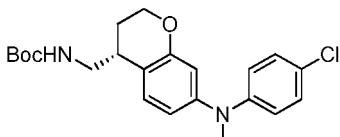


- 15 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 79 % de la Preparación 22c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,84-1,86 (1H, m), 1,95-1,99 (1H, m), 2,26 (3H, s), 3,02-3,05 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,42-3,48 (1H, m), 3,62-3,66 (1H, m), 4,08-4,16 (2H, m), 6,25 (1H, s), 6,38-6,40 (1H, m), 6,95 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,10-7,14 (3H, m), 7,56 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Encontrado 404.

20

Preparación 23a: N-[(4R)-7-[(4-clorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]carbamato de *terc*-butilo

25



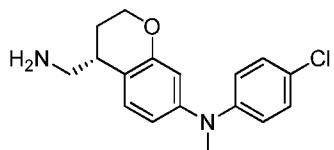
30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65 % de la Preparación 18d y 4-cloro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₇CIN₂O₃, 403; Encontrado 403.

35

Preparación 23b: (4R)-4-(aminometil)-N-(4-clorofenil)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina

40



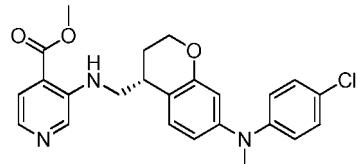
45

El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 23a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6f. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₉CIN₂O, 303; Encontrado 303.

50

Preparación 23c: 3-({[(4R)-7-[(4-clorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

55

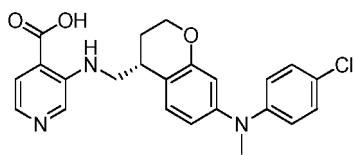


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 18 % de la Preparación 21b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄CIN₃O₃, 438; Encontrado 438.

60

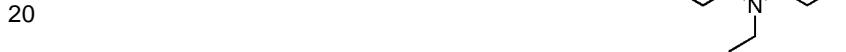
Ejemplo 23: Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-clorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

65



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 51 % de la Preparación 23c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□8,39 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 3H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,56 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,0Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,23-4,12 (m, 2H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₂CIN₃O₃, 424; Encontrado 424.

15 Preparación 24a: N-{{(4R)-7-[etil(fenyl)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil}carbamato de *terc*-butilo



25 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 68 % de la Preparación 18d y N-etilanilina acuerdo con el procedimiento general para la preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₃H₃₀N₂O₃, 383; Encontrado 383.

Preparación 24b: (4R)-4-(aminometil)-N-etyl-N-fenil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina



35 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 24a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6f. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₂N₂O, 283; Encontrado 283.

Preparación 24c: 3-({{(4R)-7-[etil(fenyl)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



45 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 33 % de la Preparación 22b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16E. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Encontrado 418.

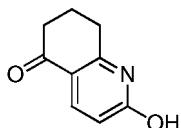
Ejemplo 24: Ácido 3-({{(4R)-7-[etil(fenyl)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil}amino)piridina-4-carboxílico



60 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 58 % de la Preparación 24c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,10 (3H, t, *J* = 6,8 Hz), 1,83-1,87 (1H, m), 1,95-2,00 (1H, m), 3,05-3,08 (1H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 3,65-3,72 (3H, m), 4,10-4,18 (2H, m), 6,33 (1H, s), 6,4 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,91-6,98 (3H, m), 7,17 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,26 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,40 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Encontrado 404.

Preparación 25a: 2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ona

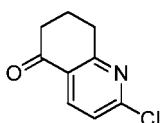
5



Una mezcla de 3-amino-2-ciclohexen-1-ona (25,0 g, 224,9 mmol) y propiolato de metilo (23,6 g, 281 mmol) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió y el sólido se recogió por filtración, lavando con THF, para dar 7,8 g (21 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para $C_9H_9NO_2$, 164; Encontrado 164.

Preparación 25b: 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ona

15

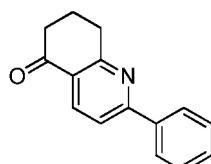


20

A la suspensión de la Preparación 25a (7,8 g, 47,7 mmol) en ACN (120 mL) se añadió $POCl_3$ (14,6 g, 95,3 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en H_2O , se basificó a pH 8 con NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se concentraron y purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc = 4: 1) para dar 7,1 g (82 %) del compuesto del título como un suelo blanquecino. [M+H] Calculado para C_9H_8ClNO , 182; Encontrado 182.

Preparación 25c: 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ona

30



35

La suspensión de la Preparación 25b (0,82 g, 4,5 mmol), ácido fenilborónico (1,1 g, 9,1 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (0,25 g, 0,23 mmol) y Na_2CO_3 (1,5 g, 13,6 mmol) en dioxano (30 mL) y H_2O (2 mL) se calentó a reflujo durante la noche bajo N_2 . La mezcla de reacción se enfrió, filtró y concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 9:1) dio 1,1 g (85 %) del compuesto del título como un sólido blanco. [M+H] Calculado para $C_{15}H_{13}NO_2$, 224; Encontrado 224.

Preparación 25d: Sal H_2SO_4 de (2-fenil-7,8-dihidroquinolin-5-il)metanamina,

45



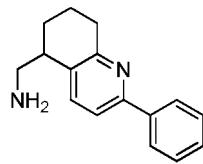
50

A una solución de la Preparación 25c (1,0 g, 4,6 mmol) y ZnI_2 (20 mg) en tolueno (20 mL) se añadió TMSCN (0,91 g, 9,2 mmol) a TA. La solución se calentó a 110 °C durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C, se añadió LAH (3,9 mL, 2,4 M, 9,2 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se detuvo con la adición de EtOAc (20 mL) a 0 °C, seguido de agua (0,4 mL) y NaOH acuoso al 10 % (0,4 mL). La mezcla se filtró y se concentró. El sólido resultante se lavó con MTBE para dar 0,55 g (47 %) del producto intermedio 5-(aminometil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol como un sólido marrón.

60 A una solución de 5-(aminometil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol (0,55 g, 2,2 mmol) en tolueno (80 mL) se añadió H_2SO_4 conc. (24 gotas) y la solución se agitó a 150 °C en un condensador Dean-Stark. La solución se enfrió a TA y se concentró para dar el compuesto del título en bruto. [M+H] Calculado para $C_{16}H_{16}N_2$, 237; Encontrado 237.

Preparación 25e: (2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)metanamina

65



10 A una solución de la Preparación 25d (2,2 mmol) en MeOH (20 mL) y AcOH (2 mL) bajo N₂ se añadió Pd/C al 10 % (270 mg) a TA. La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche en H₂. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada K₂CO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta 0,52 g del compuesto del título en bruto como un aceite marrón. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₈N₂, 239; Encontrado 239.

15 Preparación 25f: 3-((4R)-7-[ethyl(fenyl)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4-carboxilato de metilo



25 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 54 % a partir de la Preparación 25e de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₃N₃O₂, 374; Encontrado, 374.

Ejemplo 25: Ácido 3-((4R)-7-[ethyl(fenyl)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4-carboxílico



40 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 41 % de la Preparación 25f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,79-2,00 (m, 4H), 2,88-2,94 (m, 2H), 3,22-3,23 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,43 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₁N₃O₂, 360; Encontrado, 360.

Preparación 26a: 2-[metil(fenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ona

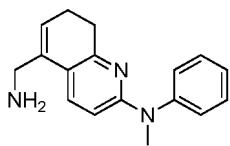


55 A una solución de la Preparación 25b (4,5 g, 24,7 mmol) en tolueno (100 mL) se añadió N-metilanilina (5,3 g, 49,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (456 mg, 0,49 mmol), Xantphos (0,86 g, 1,48 mmol) y Cs₂CO₃ (11,3 g, 34,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 10:1) para dar 1,6 g (26 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₆N₂O, 253; Encontrado 253.

Preparación 26b: Clorhidrato de 5-(aminometil)-N-metil-N-fenil-7,8-dihidroquinolin-2-amina

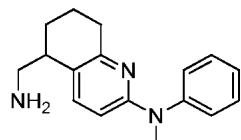
60

65



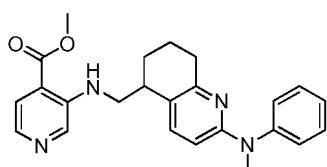
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 51 % de la Preparación 26a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 25d. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₉N₂, 266; Encontrado 266.

- 10 Preparación 26c: 5-(aminometil)-N-metil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-amina



El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 26b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 25E. [M+H] Calculado para C₁₇H₂₁N₂, 268; Encontrado 268.

- 20 Preparación 26d: 3-[{(2-[metil(fenil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-il)metil}amino]piridina-4-carboxilato de metilo



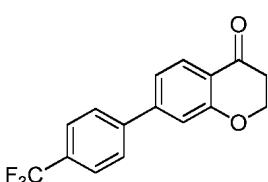
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 30 % de la Preparación 26c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₆N₄O₂, 403; Encontrado, 403.

35 Ejemplo 26: Ácido 3-[{(2-[metil(fenil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-il)metil}amino]piridina-4-carboxílico



45 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 47 % de la Preparación 26d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,72-1,93 (m, 4H), 2,67-2,73 (m, 2H), 2,98-3,02 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,40-3,43 (m, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 6,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₄N₄O₂, 389; Encontrado, 389.

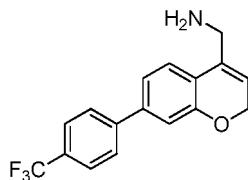
50 Preparación 27a: 7-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona



- 60 A una solución de 7-bromo-4-cromanona (1,0 g, 4,4 mmol) en DMF (15 mL) se añadió ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (1,25 g, 6,6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (580 mg, 0,5 mmol) y K₂CO₃ (1,22 g, 8,8 mmol). La mezcla se agitó a 105 °C durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 4:1) para dar 830 mg (61 %) del compuesto del título como un sólido blanco. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₁F₃O₂, 293; Encontrado, 293.

- 65 Preparación 27b: clorhidrato de {7-[4-(trifluorometil)fenil]-2H-cromen-4-il}metanamina

5

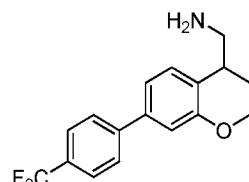


El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 41 % de la Preparación 27a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3A. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₄F₃NO, 306; Encontrado, 306.

10

Preparación 27c: {7-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metanamina

15



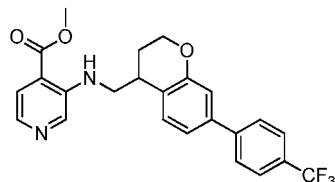
20

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80 % de la Preparación 27b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₆F₃NO, 308; Encontrado, 308.

25

Preparación 27d: 3-[{7-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil]amino]piridina-4-carboxilato de metilo

30



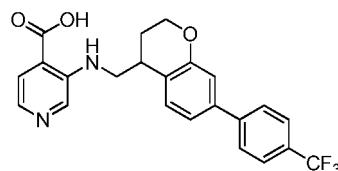
35

A una solución de la Preparación 27c (260 mg, 0,85 mmol) en DMA (10 mL) 3-fluoroisonicotinato de metilo (330 mg, 2,2 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 170 °C durante 1 h en un microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio 28 mg (7 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₁F₃N₂O₃, 443; Encontrado, 443.

40

Ejemplo 27: Ácido 3-[{7-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil]amino]piridina-4-carboxílico

45

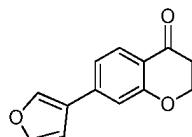


50

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 59 % de la Preparación 38a de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,94-1,96 (1H, m), 2,02-2,03 (1H, m), 3,17-3,22 (1H, m), 3,50-3,56 (1H, m), 3,71-3,74 (1H, m), 4,21-4,27 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,23 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,45 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,77-7,87 (5H, m), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₁₉F₃N₂O₃, 429; Encontrado, 429.

Preparación 28a: 7-(furan-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

60



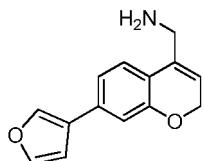
65

A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona-(1,5 g, 6,6 mmol) en dioxano (6 mL) se añadió 2-(furan-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,92 g, 9,9 mmol), Pd(dppf)Cl₂ DCM (540 mg, 0,66 mmol) y solución saturada de NaHCO₃ (2 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (4:1 PE:EtOAc)

5 para dar 1,18 g (83 %) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,82 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,56 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,71 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 8,4 Hz). [M+H] Calculado para C₁₃H₁₀O₃, 215; Encontrado, 215.

Preparación 28b: Clorhidrato de [7-(furan-3-il)-2H-cromen-4-il]metanamina,

10



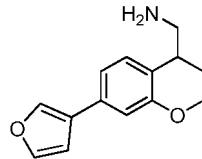
15

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 87 % de la Preparación 28a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₄H₁₃NO₂, 228; Encontrado, 228.

20

Preparación 28c: [7-(furan-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina

25

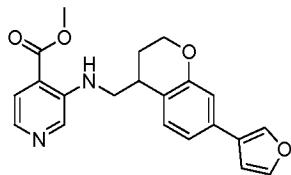


30

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 57 % de la Preparación 28b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₄H₁₅NO₂, 230; Encontrado, 230.

Preparación 28d: 3-({[7-(furan-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

35



40

El compuesto del título se preparó con un rendimiento 14 % a partir de la Preparación 28c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₁H₂₀N₂O₄, 365; Encontrado, 365.

45

Ejemplo 28: Ácido 3-({[7-(furan-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

50



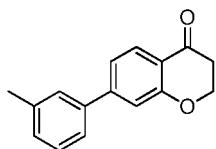
55

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 71 % de la Preparación 28d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,89-1,91 (1H, m), 1,97-2,00 (1H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 3,48-3,56 (1H, m), 3,67-3,72 (1H, m), 4,17-4,23 (2H, m), 6,92 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,70 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,14 (1H, s), 8,43 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₀H₁₈N₂O₄, 351; Encontrado, 351.

Preparación 29a: 7-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

65

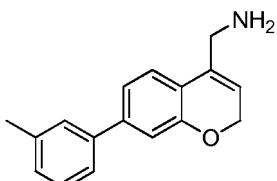
5



A una suspensión de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (2,0 g, 8,9 mmol), ácido 3-metilbencenoborónico (1,8 g, 13,2 mmol), Na₂CO₃ (2,8 g, 26,4 mmol) en dioxano (40 mL) y agua (2 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (509 mg, 0,4 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 12:1) dio 2,0 g (96 %) del compuesto del título como un aceite blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2,44 (3H, s), 2,86 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,59 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,20-7,29 (3H, m), 7,36-7,44 (3H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,1 Hz). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₄O₂, 239; Encontrado, 239.

15 Preparación 29b: [7-(3-metilfenil)-2H-cromen-4-il]metanamina

20

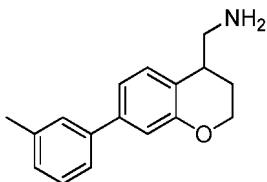


25 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 29 % de la Preparación 29a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₇NO, 252; Encontrado, 252.

Preparación 29c: [7-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina

30

35

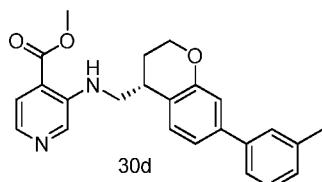
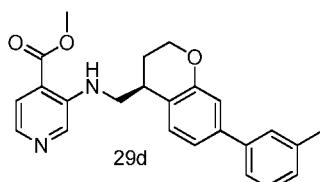


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 99 % de la Preparación 29b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₉NO, 254; Encontrado, 254.

40 Preparación 29d: 3-({[(4S)-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

45 Preparación 30d: 3-({[(4R)-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

50



55 El racemato de los compuestos del título (200 mg) se preparó con un rendimiento del 22 % de la Preparación 29c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₃, 389; Encontrado, 389.

60 Separación por HPLC quiral (columna: Chiralcel IA 5um 4,6 x 250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T: 30 °C) dio 50 mg (25 %) de la Preparación 30d (9,211 min) y 52 mg (26 %) de la Preparación 29d (11,640 min), cada uno como un aceite amarillo.

Ejemplo 29: Ácido 3-({[(4S)-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

65

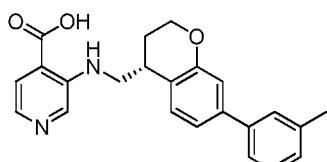
5



10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 89 % de la Preparación 29d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): □□1,90-1,94 (1H, m), 2,00-2,04 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,17-3,20 (1H, m), 3,51-3,58 (1H, m), 3,71-3,77 (1H, m), 4,21-4,25 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,13-7,16 (2H, m), 7,29-7,43 (4H, m), 7,58 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,86 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,45 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 375; Encontrado, 375.

15 Ejemplo 30: Ácido 3-((4R)-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico

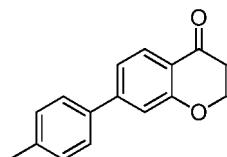
20



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % de la Preparación 30d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): □□1,90-1,94 (1H, m), 2,00-2,04 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,17-3,20 (1H, m), 3,51-3,58 (1H, m), 3,71-3,77 (1H, m), 4,21-4,25 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,13-7,16 (2H, m), 7,29-7,43 (4H, m), 7,58 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,86 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,45 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 375; Encontrado, 375.

30 Preparación 31a: 7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

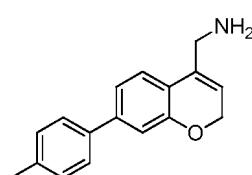
35



40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 95 % a partir de ácido 4-metilbencenoborónico acuerdo con el procedimiento general para la preparación 27a. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): □□2,40 (3H, s), 2,82 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,56 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,17 (1H, s), 7,23-7,27 (3H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,4 Hz). [M+H] Calculado para $C_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 239; Encontrado, 239.

45 Preparación 31b: Clorhidrato de [7-(4-metilfenil)-2H-cromen-4-il]metanamina

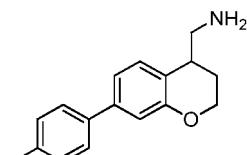
50



55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 51 % de la Preparación 31a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para $C_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$, 252; Encontrado, 252.

Preparación 31c: [7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina

60



65

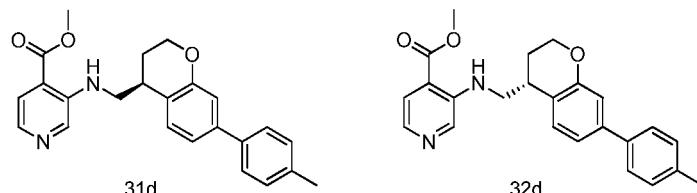
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 72 % de la Preparación 31b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₉NO, 254; Encontrado, 254.

5 Preparación 31d: 3-({[(4S)-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

Preparación 32d: 3-({[(4R)-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

10

15



10

15

20 El racemato de los compuestos del título (370 mg) se preparó con un rendimiento del 30 % de la Preparación 29c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₃, 389; Encontrado, 389.

25 Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel IA, 250 mm x 4,6 mm, 5 um; Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) se obtienen 160 mg (43 %) de la Preparación 32d (10,07 min) y 135 mg (36 %) de la Preparación 31d (12,88 min), cada uno como un aceite amarillo.

Ejemplo 31: Ácido 3-({[(4S)-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

30

35

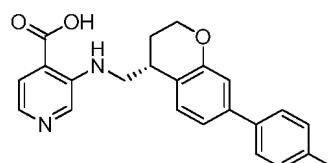


El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 59 % de la Preparación 31d de acuerdo con el procedimiento general para

40 Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): □ 1,90-1,92 (1H, m), 1,99-2,04 (1H, m), 2,32(3H, s), 3,20-3,25 (1H, m), 3,59-3,64 (1H, m), 3,73-3,77 (1H, m), 4,16-4,25 (2H, m), 7,03 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,13 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,30 (1H, bs), 8,61 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₂N₂O₃, 375; Encontrado, 375.

45 Ejemplo 32: Ácido 3-({[(4R)-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

50

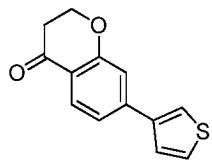


55 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 71 % de la Preparación 32d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): □ 1,90-1,92 (1H, m), 1,99-2,04 (1H, m), 2,32 (3H, s), 3,20-3,25 (1H, m), 3,59-3,64 (1H, m), 3,73-3,77 (1H, m), 4,16-4,25 (2H, m), 7,02 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,14 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,30 (1H, bs), 8,61 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₂N₂O₃, 375; Encontrado, 375.

60

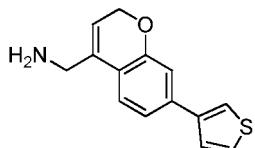
Preparación 33a: 7-(tiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

65



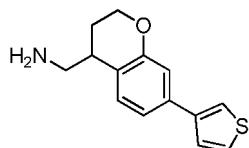
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 85 % a partir de ácido 3-tienilborónico acuero con el procedimiento general para la preparación 27a. [M+H] Calculado para C₁₃H₁₀O₂S, 231; Encontrado, 231.

10 Preparación 33b: Clorhidrato de [7-(thiophen-3-yl)-2H-cromen-4-il]metanamina,



20 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 77 % de la Preparación 33a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₄H₁₃NOS, 244; Encontrado, 244.

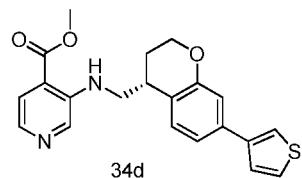
Preparación 33c: [7-(thiophen-3-yl)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina



30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 99 % de la Preparación 33b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₄H₁₅NOS, 246; Encontrado, 246.

35 Preparación 33d: 3-({[(4S)-7-(thiophen-3-yl)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

Preparación 34d: 3-({[(4R)-7-(thiophen-3-yl)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



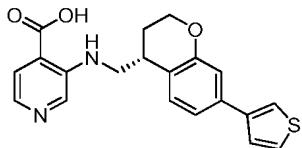
45 El racemato de los compuestos del título (250 mg) se preparó con un rendimiento del 16 % de la Preparación 33c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: AS 5 um 4,6 x 250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 80:20, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 83 mg (33 %) de la Preparación 34d (9,489 min) y 76 mg (30 %) de la Preparación 33d (11,968 min), cada uno como un sólido amarillo.

Ejemplo 33: Ácido 3-({[(4S)-7-(thiophen-3-yl)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



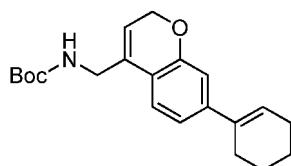
60 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 64 % de la Preparación 33d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,90-1,92 (1H, m), 1,99-2,03 (1H, m), 3,14-3,18 (1H, m), 3,52-3,58 (1H, m), 3,71-3,75 (1H, m), 4,19-4,25 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,22 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,34 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,52-7,62 (3H, m), 7,85-7,87 (2H, m), 8,45 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₀H₁₈N₂O₃S, 367; Encontrado, 367.

Ejemplo 34: Ácido 3-({[(4R)-7-(tiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



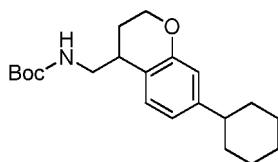
10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 62 % de la Preparación 34d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,92-1,93 (1H, m), 1,99-2,03 (1H, m), 3,16-3,17 (1H, m), 3,55-3,57 (1H, m), 3,71-3,75 (1H, m), 4,20-4,24 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,52-7,61 (3H, m), 7,85-7,86 (2H, m), 8,44 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 367; Encontrado, 367.

15 Preparación 35a: N-{{[7-(ciclohex-1-en-1-il)-2H-cromen-4-il]metil}carbamato de *terc*-butilo



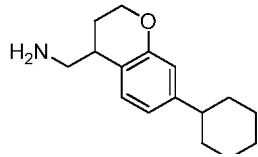
25 A una solución de la preparación 3b (600 mg, 1,76 mmol) en dioxano (25 mL) se añadió el compuesto éster picanol del ácido 1-ciclohexen-il-borónico (404 mg, 1,94 mmol), Pd(PPh₃)₄ (204 mg, 1,76 mmol), Na₂CO₃ (8,0 mL, 2,0 mol/L, 14 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar 450 mg (75 %) del compuesto del título como un sólido rojo claro. [M+H] Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$, 342; Encontrado, 342.

30 Preparación 35b: N-{{[7-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}carbamato de *terc*-butilo



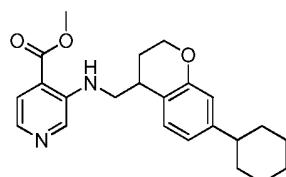
40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % de la Preparación 35a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_3$, 346; Encontrado, 346.

Preparación 35c: (7-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metanamina



50 A una solución de la Preparación 35b (400 mg, 1,16 mmol) en EtOAc (10 mL) se añadió EtOAc/HCl (10 mL, 1,0 M) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en una solución acuosa saturada de K₂CO₃ (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los compuestos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 289 mg (cuantitativo) del compuesto del título como un aceite de color marrón pálido. [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}$, 246; Encontrado, 246.

55 Preparación 35d: 3-({[(4R)-7-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



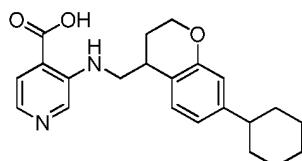
65

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 20 % de la Preparación 35c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₈N₂O₃, 381; Encontrado, 381.

Ejemplo 35: Ácido 3-({[(4R)-7-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

5

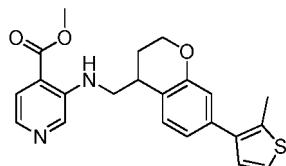
10



15 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 48 % de la Preparación 35d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,31-1,37 (5H, m), 1,66-1,97 (7H, m), 2,36-2,39 (1H, m), 3,06-3,08 (1H, m), 3,46-3,48 (1H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 4,14-4,17 (2H, m), 6,60 (1H, s), 6,71 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,20 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₆N₂O₃, 367; Encontrado, 367.

20 Preparación 36a: 3-({[7-(2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

25



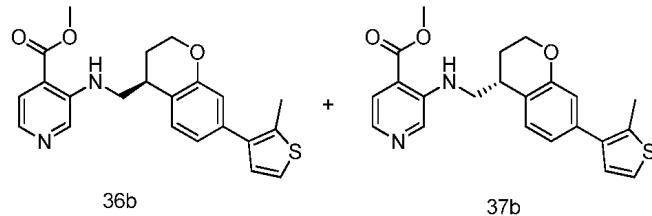
30 A una solución de la Preparación 14c (285 mg, 0,756 mmol) en DME (15 mL) se añadió el compuesto ácido 2-metiltiofeno-3-borónico (161 mg, 1,13 mmol), Pd(PPh₃)₄ (88 mg, 0,76 mmol) y Na₂CO₃ (1,2 mL, 2 N, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) para dar 117 mg (39 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₂N₂O₃S, 395; Encontrado, 395.

35

Preparación 36b: 3-({[(4S)-7-(2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

40 Preparación 37b: 3-({[(4R)-7-(2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

45



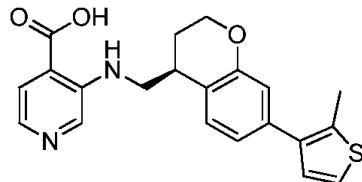
50

La preparación 36a (117 mg) se separó por HPLC quirial (columna: Chiralcel OD, 250 mm * 4,6 mm 5 um; Fase móvil: Hex:EtOH:DEA = 70:30:0,2; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) dio 47 mg (31 %) de la Preparación 36b (8,686 min) y 44 mg (29 %) de la Preparación 37b (10,759 min), cada uno como un aceite amarillo.

55

Ejemplo 36: Ácido 3-({[(4S)-7-(2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

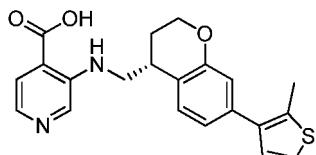
60



65

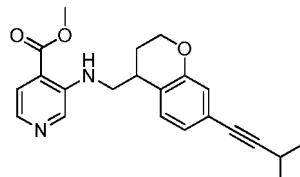
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 91 % de la Preparación 36b de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,89-1,93 (1H, m), 2,00-2,05 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,19-3,22 (1H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 3,76-3,80 (1H, m), 4,17-4,28 (2H, m), 6,82 (1H, s), 6,91-6,93 (1H, m), 7,07 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,32-7,39 (2H, m), 7,92-7,96 (2H, m), 8,07-8,09 (1H, m), 8,56 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₁H₂₀N₂O₃S, 381; Encontrado, 381.

Ejemplo 37: Ácido 3-({(4R)-7-(2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

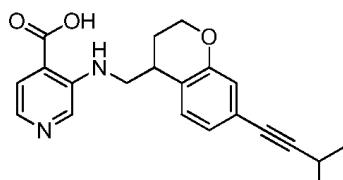


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 95 % de la Preparación 37b de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,90-1,93 (1H, m), 2,01-2,04 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,16-3,21 (1H, m), 3,51-3,59 (1H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 4,19-4,25 (2H, m), 6,82 (1H, s), 6,91-6,93 (1H, m), 7,07 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,32-7,38 (2H, m), 7,65 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,88 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,47 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₁H₂₀N₂O₃S, 381; Encontrado, 381.

Preparación 38a: Ácido metil 3-({[7-(3-metilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



A una suspensión de la Preparación 14c (50 mg, 0,13 mmol), 3-metil-1-butino (27 mg, 0,40 mmol), PPh₃ (17 mg, 0,065 mmol) y Cul (5 mg, 0,026 mmol) en TEA (10 mL) se añadió Pd₂(dba)₃ (12 mg, 0,013 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a refluro durante la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante prep-HPLC para dar 25 mg (52 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₄N₂O₃, 365; Encontrado, 365. Ejemplo 38: Ácido 3-({[7-(3-metilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 83 % de la Preparación 38a de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,19-1,26 (6H, m), 1,87-1,99 (2H, m), 2,75-2,82 (1H, m), 3,12-3,15 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 4,15-4,21 (2H, m), 6,73 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 6,84 (1H, dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz), 7,26 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₁H₂₂N₂O₃, 351; Encontrado, 351.

Preparación 39a: 3-({(4S)-7-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

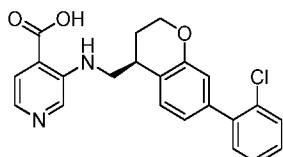
Preparación 40a: 3-({(4R)-7-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

A una solución de la preparación 14c (300 mg, 0,8 mmol) en DMF (10 mL) se añadió ácido 2-clorofenilborónico (186 mg, 1,2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (92 mg, 0,08 mmol) y K₂CO₃ (221 mg, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a 105 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 2:1) para dar 150 mg (46 %) del racemato en forma de aceite incoloro. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁ClN₂O₃, 409; Encontrado, 409.

Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel IA 5 um 4,6 x 250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 40 mg (27 %) de la Preparación 40a (8,862 min) y 45 mg (30 %) de la Preparación 39a (11,567 min), cada uno como un aceite amarillo.

- 5 Ejemplo 39: Ácido 3-({[(4S)-7-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

10

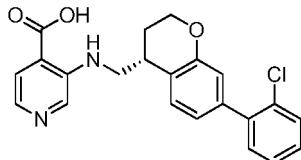


- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % de la Preparación 39a de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,92-1,97 (1H, m), 2,08-2,12 (1H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,51-3,56 (1H, m), 3,67-3,72 (1H, m), 4,14-4,23 (2H, m), 6,73 (1H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,19-7,25 (4H, m), 7,37 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,29 (1H, s). [M+H]
Calculado para C₂₂H₁₉CIN₂O₃, 395; Encontrado, 395.

20

- Ejemplo 40: Ácido 3-({[(4R)-7-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

25



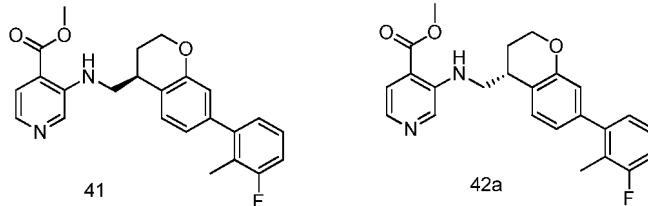
- 30 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 81 % de la Preparación 40a de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,92-1,97 (1H, m), 2,08-2,12 (1H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,51-3,56 (1H, m), 3,67-3,72 (1H, m), 4,14-4,23 (2H, m), 6,73 (1H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,19-7,25 (4H, m), 7,37 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,29 (1H, s). [M+H]
Calculado para C₂₂H₁₉CIN₂O₃, 395; Encontrado, 395.

35

- Preparación 41a: 3-({[(4S)-7-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo, y

- 40 Preparación 42a: 3-({[(4R)-7-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

45



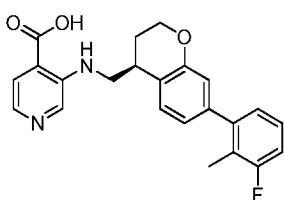
- 50 A una solución de la Preparación 14c (400 mg, 1,06 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió ácido 3-fluoro-2-metilfenilborónico (245 mg, 1,59 mmol), Pd(PPh₃)₄ (123 mg, 1,06 mmol) y Na₂CO₃ (338 mg, 3,18 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. La purificación mediante chromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) dio 170 mg (39 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H]
Calculado para C₂₄H₂₃FN₂O₃, 407; Encontrado, 407.

- 55 Separación por HPLC quiral (columna: Chiralcel IC, 250 x 4,6 mm 5 um; Fase móvil: Hex:EtOH = 70:30; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) dio 68 mg (32 %) de la Preparación 41a (6,921 min) y 68 mg (32 %) de la Preparación 42a (7,486 min), cada uno como un aceite amarillo.

- 60 Ejemplo 41: Ácido 3-({[(4S)-7-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

65

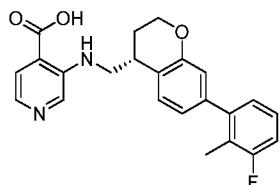
5



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 81 % de la Preparación 41a de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): □□1,91-2,05 (2H, m), 2,13 (3H, s), 3,18-3,22 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 4,19-4,26 (2H, m), 6,74 (1H, s), 6,82-6,84 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,15 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,46 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$, 393; Encontrado, 393.

15 Ejemplo 42: Ácido 3-((4R)-7-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopyran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico

20

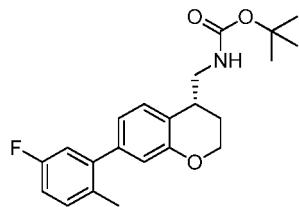


25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 85 % de la Preparación 42a de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): □□1,94-2,13 (2H, m), 2,13 (3H, s), 3,18-3,21 (1H, m), 3,54-3,60 (1H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 4,21-4,26 (2H, m), 6,74 (1H, s), 6,82-6,84 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,46 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$, 393; Encontrado, 393.

30

Preparación 43a: N-((4R)-7-(5-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopyran-4-il)carbamato de *terc*-butilo

35

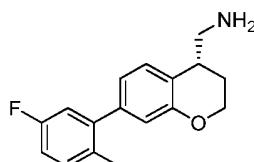


40

A una suspensión de la Preparación 18d (200 mg, 0,58 mmol), ácido 5-fluoro-2-metilfenilborónico (135 mg, 0,88 mmol) y Na_2CO_3 (184 mg, 1,74 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (0,5 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (67 mg, 0,06 mmol) a TA bajo N_2 . La reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se filtró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar 150 mg (70 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_3$, 372; Encontrado, 372.

Preparación 43b: [(4R)-7-(5-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopyran-4-il]metanamina

50



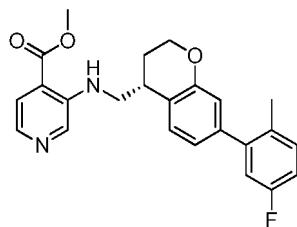
55

A una solución de la preparación 43a (150 mg, 0,40 mmol) en EtOAc (5 mL) se añadió HCl/EtOAc (8 mL, 1,0 M) a TA y la reacción se agitó durante 2 h. La solución se concentró, se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con una solución saturada de Na_2CO_3 . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}$, 272; Encontrado, 272.

Preparación 43c: 3-((4R)-7-(5-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopyran-4-il)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

65

5

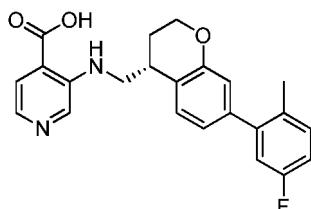


10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 49 % de la Preparación 43b de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para $C_{24}H_{23}FN_2O_3$, 407; Encontrado, 407.

Ejemplo 43: Ácido 3-((4R)-7-(5-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4-carboxílico

15

20



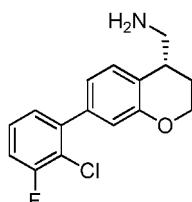
25 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 89 % de la Preparación 43c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,90-1,94 (1H, m), 2,01-2,05 (1H, m), 2,20 (3H, s), 3,17-3,21 (1H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 4,18-4,26 (2H, m), 6,75 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 2,8, 9,6 Hz), 7,09 (1H, td, J = 3,2, 8,8 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 5,6, 8,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,44 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{23}H_{21}FN_2O_3$, 393; Encontrado, 393.

30

Preparación 44a: [(4R)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il] metanamina

35

40



45 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % a partir de ácido 2-cloro-3-fluorofenilborónico y la Preparación de 18d de acuerdo con los procedimientos para la preparación 43a y 43b. [M+H] Calculado para $C_{16}H_{15}ClFN_2O$, 292; Encontrado, 292.

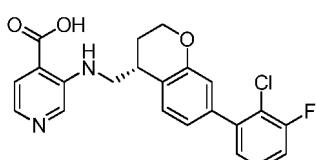
Preparación 44b: 3-((4R)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4-carboxilato de metilo

50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 28 % de la Preparación 44a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para $C_{23}H_{20}ClFN_2O_3$, 427; Encontrado, 427.

Ejemplo 44: Ácido 3-((4R)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4-carboxílico

55

60



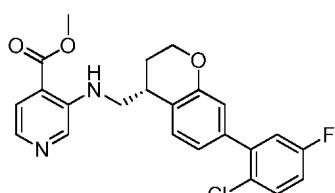
65 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 48 % de la Preparación 44b de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,90-1,96 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 3,19-3,23 (m, 1H), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 4,20-4,29 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H). [M+H] Calculado para $C_{22}H_{18}ClFN_2O_3$, 413; Encontrado, 413.

Preparación 45a: [(4R)-7-(2-cloro-5-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina



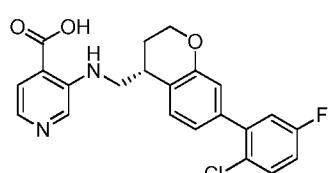
10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 77 % a partir de ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico y Preparación de 18d de acuerdo con los procedimientos para la preparación 43a y 43b. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₅CIFNO, 292; Encontrado, 292.

15 Preparación 45b: 3-({[(4R)-7-(2-cloro-5-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



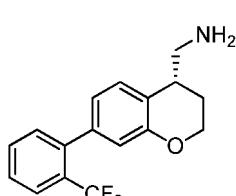
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 46 % de la Preparación 45a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₀CIFN₂O₃, 427; Encontrado, 427.

30 Ejemplo 45: Ácido 3-({[(4R)-7-(2-cloro-5-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



40 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 52 % de la Preparación 45b de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,89-1,94 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 3,18-3,22 (m, 1H), 3,52-3,60 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₂H₁₈CIFN₂O₃, 413; Encontrado, 413.

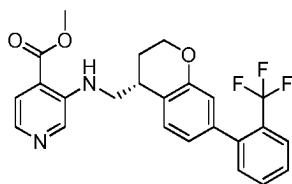
45 Preparación 46a: [(4R)-7-[2-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina



55 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 59 % a partir de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico y Preparación de 18d de acuerdo con los procedimientos para la preparación 43a y 43b. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₆F₃NO, 308; Encontrado, 292.

60 Preparación 46b: metil 3-({[(4R)-7-[2-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilo

5

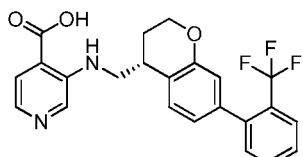


El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 62 % de la Preparación 45a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para $C_{24}H_{21}F_3N_2O_3$, 443; Encontrado, 443.

10

Ejemplo 46: Ácido 3-((4R)-7-[2-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico

15



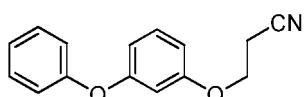
20

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 66 % de la Preparación 46b de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,90-1,95 (1H, m), 2,01-2,05 (1H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 3,52-3,60 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 4,20-4,26 (2H, m), 6,72 (1H, s), 6,81 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,37-7,41 (2H, m), 7,58-7,62 (2H, m), 7,70 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,80-7,87 (2H, m), 8,46 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{23}H_{19}F_3N_2O_3$, 429; Encontrado, 429.

25

Preparación 47a: 3-(3-fenoxifenoxi)propanonitrilo

30



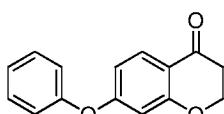
35

A una solución de 3-fenoxifenol (3,0 g, 16,1 mmol) en acetonitrilo (10,6 mL, 161 mmol) se añadió *terc*-*BuOH* (120 mg, 1,6 mmol) y K₂CO₃ (225 mg, 1,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. La reacción se filtró y se concentró y el residuo se purificó por HPLC para obtener 2,78 g (72 %) del compuesto del título como una goma incolora. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): □□2,80 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 4,15 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 6,55 (1H, s), 6,64 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,02 (2H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,12 (1H, t, *J* = 7,2 Hz), 7,23 (1H, t, *J* = 8,0 Hz) 7,35 (2H, t, *J* = 8,0 Hz).

40

Preparación 47b: 7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

45



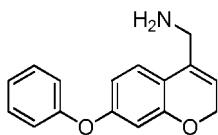
50

A una solución de la Preparación 47a (2,78 g, 11,6 mmol) en TFA (4,5 mL) se añadió lentamente TfOH (1,54 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0-5 °C. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 3 h y luego a TA durante 16 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua, agitando a TA durante 3 h. La reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar 2,5 g (89 %) como una goma amarilla. 1H NMR (300 MHz, DMSO- *d*₆): □□2,73 (2H, t, *J* = 6,3 Hz), 4,50 (2H, t, *J* = 6,6 Hz), 6,42 (1H, s), 6,62 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,13 (2H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,26 (1H, t, *J* = 7,2 Hz), 7,46 (2H, t, *J* = 8,1 Hz) 7,75 (1H, d, *J* = 8,7 Hz). [M+H] Calculado para $C_{15}H_{12}O_3$, 241; Encontrado, 241.

55

Preparación 47c: (7-fenoxi-2H-cromen-4-il)metanamina

60



65

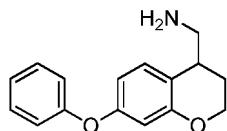
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65 % de la Preparación 47b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16a. 1H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): □□3,89 (2H, s), 4,72 (2H, d, *J* = 4,0

Hz), 5,86 (1H, t, J = 3,6 Hz), 6,35 (1H, s), 6,49 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 3,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (2H, t, J = 8,0 Hz). [M+H] Calculado para $C_{16}H_{15}NO_2$, 254; Encontrado, 254.

Preparación 47d: (7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metanamina

5

10

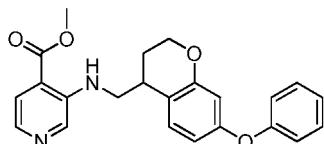


A una solución de la Preparación 47c (1,5 g, 6,0 mmol) en MeOH (150 mL) y una gota de HCl conc. bajo N₂ se añadió Pd/C al 10 % (250 mg) a TA. La suspensión se agitó durante 16 h a TA bajo H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el pH se ajustó a 8-9 con solución saturada de Na₂CO₃. La solución se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 1,0 g (67 %) del compuesto del título como una goma amarilla. [M+H] Calculado para $C_{16}H_{17}NO_2$, 256; Encontrado, 256.

Preparación 47e: 3-{{(7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxilato de metilo

20

25



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 15 % de la Preparación 47d de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para $C_{23}H_{22}N_2O_4$, 390; Encontrado, 390.

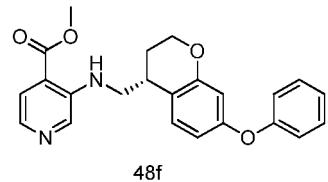
30

Preparación 47f: 3-{{[(4S)-7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino}piridina-4-carboxilato de metilo; y

Preparación 48f: 3-{{[(4R)-7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino}piridina-4-carboxilato de metilo

35

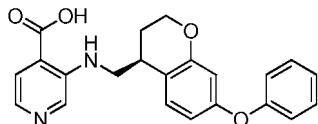
40



La preparación 47e (120 mg) se purificó mediante HPLC quiral (columna: Chiralcel IA, 250 mm * 4,6 mm 5 um; Fase móvil: Hex:EtOH = 60:40; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar 43 mg (36 %) de la Preparación 48f (7,36 min) y 45 mg (38 %) de la Preparación 47f (10,26 min), cada uno como un aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo 47: Ácido 3-{{(4S)-7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico

50



55

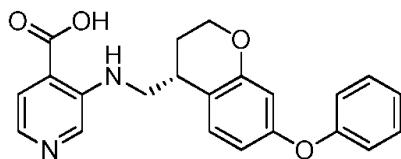
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 74 % de la Preparación 47f de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,84-1,88 (1H, m), 1,95-2,03 (1H, m), 3,13-3,17 (1H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 4,14-4,25 (2H, m), 6,37 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,12-7,16 (1H, m), 7,32-7,41 (3H, m), 7,94 (2H, s), 8,55 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{22}H_{20}N_2O_4$, 377; Encontrado, 377.

60

Ejemplo 48: Ácido 3-{{(4R)-7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico

65

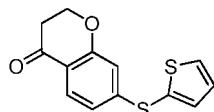
5



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 77 % de la Preparación 48f de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,86-1,89 (1H, m), 1,97-2,01 (1H, m), 3,14-3,16 (1H, m), 3,52-3,57 (1H, m), 3,73-3,77 (1H, m), 4,13-4,25 (2H, m), 6,37 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,12-7,15 (1H, m), 7,32-7,41 (3H, m), 7,95 (2H, s), 8,56 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$, 377; Encontrado, 377.

15 Preparación 49a: 7-(tiofen-2-ilsulfanil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

20

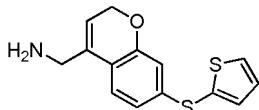


30

Se combinaron 7-bromocroman-4-ona (1,5 g, 6,6 mmol), tiofeno-2-tiol (0,68 mL, 7,3 mmol) y carbonato de potasio (1,37 g, 9,9 mmol) en ACN (50 mL) en un recipiente sellado y la reacción se calentó a 78 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos de 10-60 %) dio 1,6 g (93 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□2,75 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,48 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,13-7,17 (1H, m), 7,34 (1H, dd, J = 3,6, 1,2 Hz), 8,58 (1H, dd, J = 5,4, 1,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz). [M+H] Calculado para $C_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$, 263; Encontrado 263.

Preparación 49b: Clorhidrato de [7-(tiofen-2-ilsulfanil)-2H-cromen-4-il] metanamina,

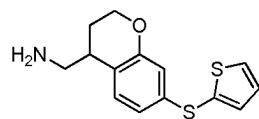
35



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 25 % de la Preparación 49a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para $C_{14}\text{H}_{13}\text{NOS}_2$, 276; Encontrado 276.

Preparación 49c: [7-(tiofen-2-ilsulfanil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina

45

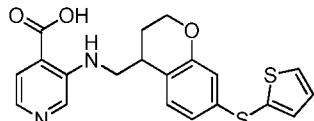


50 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 49b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para $C_{14}\text{H}_{15}\text{NOS}_2$, 278; Encontrado 278.

Ejemplo 49: Ácido 3-({[7-(tiofen-2-ilsulfanil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

55

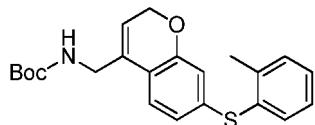
60



65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 5 % de la Preparación 49c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 13. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,86-1,98 (2H, m), 3,06-3,10 (1H, m), 3,43-3,49 (1H, m), 3,61-3,67 (1H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 5,3, 3,6 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,39-7,42 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 399; Encontrado 399.

Preparación 50a: N-(7-[(2-metilfenil)sulfanil]-2H-cromen-4-il)metil)carbamato de terc-butilo

5



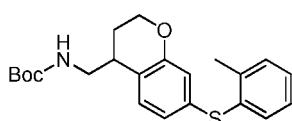
10

A una suspensión de la Preparación 16a (1,2 g, 3,5 mmol), 2-metiltiofenol (438 mg, 3,53 mmol) y Xantphos (102 mg, 0,176 mmol) en dioxano (25 mL) y DIEA (1,2 mL, 7,0 mmol) se añadió Pd₂dba₃ (82 mg, 0,088 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) dio 483 mg (36 %) como un aceite naranja. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₅NO₃S, 384; Encontrado, 384.

15

Preparación 50b: N-(7-[(2-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)carbamato de terc-butilo

20



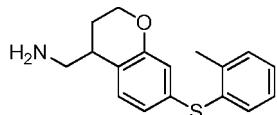
25

A una solución de la preparación 50a (483 mg, 1,26 mmol) en MeOH (10 mL) y AcOH (2 mL) se añadió 10 % Pd / C (150 mg) a TA. La mezcla se agitó durante la noche con 50 psi de H₂. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 450 mg (93 %) del compuesto del título en forma de un aceite marrón claro. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₇NO₃S, 386; Encontrado, 386.

30

Preparación 50c: {7-[(2-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metanamina

35



40

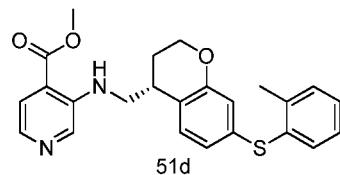
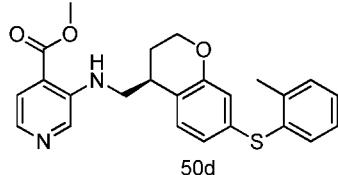
A una solución de la Preparación 50b (450 mg, 1,17 mmol) en EtOAc (10 mL) se añadió HCl/EtOAc (10 mL, 1,0 M) y la reacción se agitó a TA durante la noche. La solución se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 320 mg (96 %) del compuesto del título como un aceite naranja. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₉NOS, 286; Encontrado, 286.

45

Preparación 50d: 3-({[(4S)-7-[(2-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridinina-4-carboxilato de metilo; y

Preparación 51d: 3-({[(4R)-7-[(2-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridinina-4-carboxilato de metilo

50



55

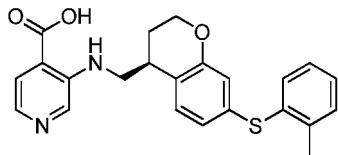
El racemato (150 mg) de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 32 % de la Preparación 50c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₃S, 421; Encontrado, 421.

60

La separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IA 5um 4,6*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 60 mg (40 %) de la Preparación 51d (7,746 min) y 62 mg (41 %) de la Preparación 50d (10,602 min), cada uno como un aceite amarillo.

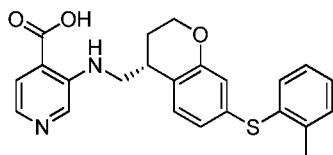
65

Ejemplo 50: 3-({(4S)-7-[(2-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil)amino)piridina-4-carboxílico ácido



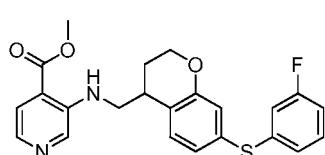
10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 76 % de la Preparación 56d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,84-1,88 (1H, m), 1,94-1,99 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,10-3,13 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 4,12-4,22 (2H, m), 6,50 (1H, s), 6,67-6,70 (1H, m), 7,20-7,35 (5H, m), 7,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₂N₂O₃S, 407; Encontrado, 407.

15 Ejemplo 51: Ácido 3-({(4R)-7-[(2-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil)amino)piridina-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % de la Preparación 51d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,86-1,88 (1H, m), 1,96-1,98 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,10-3,13 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 4,14-4,19 (2H, m), 6,50 (1H, s), 6,68-6,70 (1H, m), 7,22-7,35 (5H, m), 7,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₂N₂O₃S, 407; Encontrado, 407.

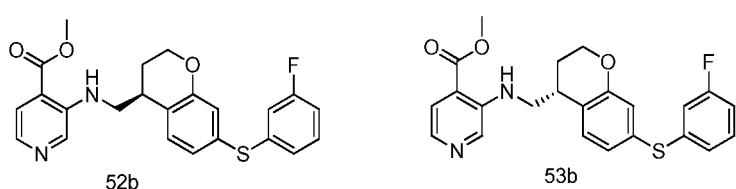
30 Preparación 52a: 3-[(7-[(3-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo



40 A una solución de la Preparación 14c (310 mg, 0,82 mmol) en THF (5 mL) se añadió 3,3'-difluorodifenildisulfuro (105 mg, 0,41 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (34 mg, 0,041 mmol) y Zn (65 mg, 0,99 mmol). La mezcla se agitó a refluo durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) para dar 112 mg (32 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁F₂O₃S, 425; Encontrado, 425.

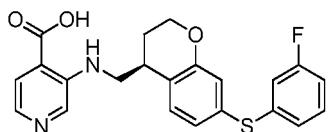
45 Preparación 52b: 3-({(4S)-7-[(3-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

50 Preparación 53b: 3-({(4R)-7-[(3-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



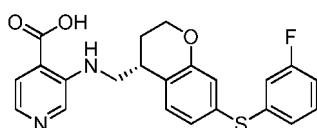
La preparación 52a (112 mg) se separó mediante HPLC quiral (columna: Chiralcel IA, 250 mm × 4,6 mm 5 um; Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar 44 mg (29 %) de la Preparación 53b (7,697 min) y 43 mg (29 %) de la Preparación 52b (10,724 min), cada uno como un aceite amarillo.

5 Ejemplo 52: Ácido 3-({[(4S)-7-[(3-fluorofenil)sulfani]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



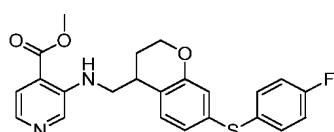
10 15 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % de la Preparación 52b de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,90-2,01 (2H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,51-3,57 (1H, m), 3,69-3,74 (1H, m), 4,18-4,24 (2H, m), 6,81 (1H, s), 6,89-6,92 (1H, m), 7,07-7,14 (3H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,58 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,86 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,43 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₂H₁₉FN₂O₃S, 411; Encontrado, 411.

20 Ejemplo 53: Ácido 3-({[(4R)-7-[(3-fluorofenil)sulfani]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



25 30 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 68 % de la Preparación 53b de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,90-2,01 (2H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,51-3,57 (1H, m), 3,69-3,74 (1H, m), 4,18-4,24 (2H, m), 6,81 (1H, s), 6,89-6,91 (1H, m), 7,07-7,14 (3H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,57 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,42 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₂H₁₉FN₂O₃S, 411; Encontrado, 411.

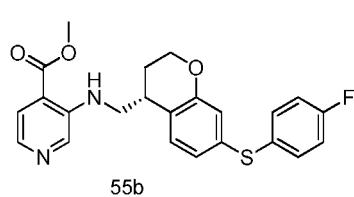
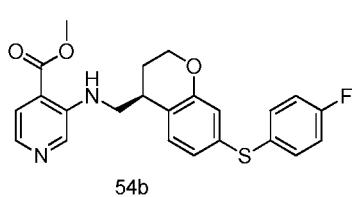
35 Preparación 54a: 3-[(7-[(4-fluorofenil)sulfani]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methyl]amino)piridina-4-carboxilato de metilo



40 45 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 53 % a partir de 3,3'-difluorodifenildisulfuro acuerdo con el procedimiento general para la preparación 52a. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁F₂O₃S, 425; Encontrado, 425.

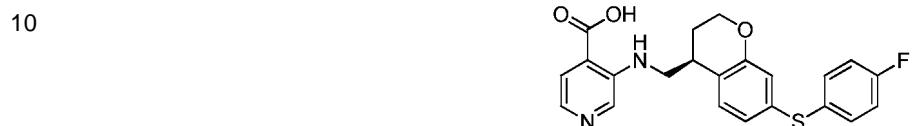
Preparación 54b: 3-({[(4S)-7-[(4-fluorofenil)sulfani]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]methyl}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

50 Preparación 55b: 3-({[(4R)-7-[(4-fluorofenil)sulfani]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]methyl}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



La preparación 54a (179 mg) se separó mediante HPLC quiral (columna: Chiralcel IA, 250 mm \times 4,6 mm 5 um; Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar 70 mg (41 %) de la Preparación 55b (9,350 min) y 70 mg (41 %) de la Preparación 54b (16,515 min), cada uno como un aceite amarillo.

5 Ejemplo 54: Ácido 3-({[(4S)-7-[(4-fluorofenil)sulfani]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 86 % de la Preparación 54b de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,84-1,98 (2H, m), 3,11-3,14 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 4,13-4,20 (2H, m), 6,62 (1H, s), 6,75-6,78 (1H, m), 7,24-7,32 (3H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,86 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,42 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$, 411; Encontrado, 411.

20 Ejemplo 55: Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-fluorofenil)sulfani]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 85 % de la Preparación 55b de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,84-2,00 (2H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 4,13-4,22 (2H, m), 6,62 (1H, s), 6,76-6,78 (1H, m), 7,24-7,32 (3H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,85 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$, 411; Encontrado, 411.

Preparación 56a: 6-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona



45 Una suspensión de 6-hidroxi-1-tetralona (3,0 g, 18 mmol), 2-fluoro-6-metilpiridina (2,06 g, 18,5 mmol) y Cs_2CO_3 (12,1 g, 37,0 mmol) en DMF (150 mL) se agitó a 150 °C en un recipiente sellado durante la noche bajo N_2 . La reacción se vertió en agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 5:1) dio 1,2 g (26 %) del compuesto del título como un aceite rojo. [M+H] Calculado para $C_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, 254; Encontrado 254.

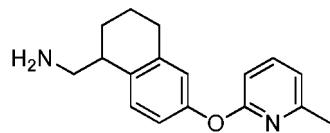
50 Preparación 56b: Clorhidrato de {6-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]-3,4-dihidronaftalen-1-il}metanamina,



60 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 71 % de la Preparación 56a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para $C_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, 267; Encontrado 267.

65 Preparación 56c: {6-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metanamina

5



10

El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 56b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, 269; Encontrado 269.

15

Preparación 56d: Ácido metil 3-[{(6-[(6-metilpiridin-2-il) oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil]amino]piridina-4-carboxílico

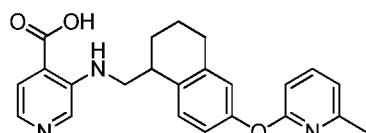
20

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 66 % de la Preparación 56c de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 1e. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, 404; Encontrado, 404.

25

Ejemplo 56: Ácido 3-[{(6-[(6-metilpiridin-2-il) oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil]amino]piridina-4-carboxílico

30



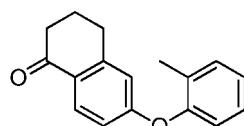
35

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 42 % de la Preparación 56d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 1,80-1,82 (1H, m), 1,97-2,01 (3H, m), 2,45 (3H, s), 2,81-2,85 (2H, m), 3,21-3,24 (1H, m), 3,51-3,66 (2H, m), 6,57 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,86-6,88 (2H, m), 7,00 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,68 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,83-7,89 (2H, m), 8,21 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, 390; Encontrado, 390.

40

Preparación 57a: 6-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

45



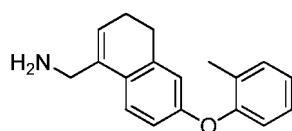
50

La suspensión de 6-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (1,0 g, 4,4 mmol), *o*-cresol (0,72 g, 6,7 mmol), 1-piridin-2-ilacetona (0,12 g, 0,89 mmol), Cs_2CO_3 (2,9 g, 8,9 mmol) y CuBr (70 mg, 0,44 mmol) en DMSO (10 mL) se agitó a 110 °C durante la noche bajo N_2 . La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y concentrado. La purificación por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 30:1 a 10:1) dio 0,77 g (69 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2,07-2,15 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,62 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,7 Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,11-7,30 (m, 3H), 8,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$, 253; Encontrado, 253.

55

Preparación 57b: Clorhidrato de [6-(2-metilfenoxi)-3,4-dihidronaftalen-1-il]metanamina,

60



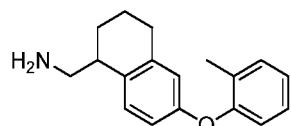
65

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 73 % de la Preparación 57a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₉NO, 266; Encontrado, 266.

Preparación 57c: [6-(2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina

5

10



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 93 % de la Preparación 57b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₁NO, 268; Encontrado, 268.

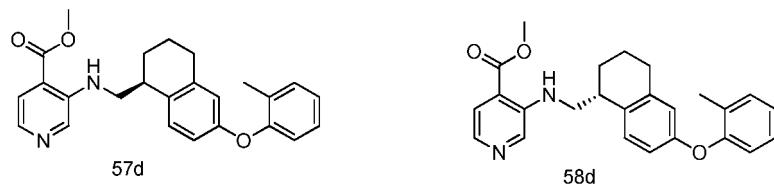
15

Preparación 57d: 3-({[(1S)-6-(2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

20

Preparación 58d: 3-({[(1R)-6-(2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

25



30

El racemato (300 mg) de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 26 % de la Preparación 72c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₆N₂O₃, 403; Encontrado, 403.

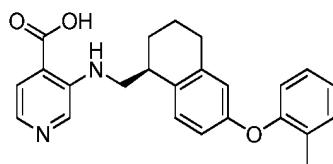
35

Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IC 5 um 4,6×250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 108 mg (36 %) de la Preparación 57a (6,053 min) y 108 mg (36 %) de la Preparación 58a (6,873 min) como un aceite incoloro.

Ejemplo 57: Ácido 3-({[(1S)-6-(2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

40

45



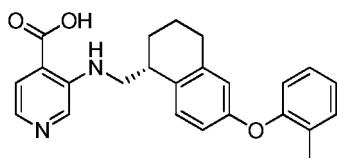
60

65

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 67 % de la Preparación 57d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,63-1,67 (m, 1H), 1,78-1,84 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,63-2,73 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 1H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 6,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₃, 389; Encontrado, 389.

Ejemplo 58: Ácido 3-({[(1R)-6-(2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

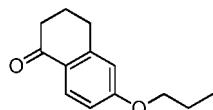
5



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 81 % de la Preparación 58d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,63-1,67 (m, 1H), 1,78-1,84 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,63-2,73 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 1H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 6,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,28-73,1 (m, 2H), 7,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 389; Encontrado, 389.

15 Preparación 59a: 6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

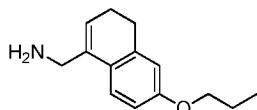
20



25 Se combinaron 6-hidroxi-1-tetralona (2,0 g, 12,3 mmol), bromopropano (2,24 mL, 24,7 mmol), yoduro de potasio (2,05 g, 12,3 mmol) y carbonato de potasio (3,41 g, 24,7 mmol) en ACN (50 mL) en un recipiente sellado y la reacción se agitó a 122 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10-50 %) dio 2,36 g (94 %) del compuesto del título como un aceite transparente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 2,09-2,14 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,88-2,93 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,97 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 8,8, 4,1 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,7 Hz). [M+H] Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$, 205; Encontrado 205.

30 Preparación 59b: Clorhidrato de (6-propoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)metanamina,

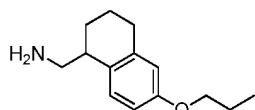
35



40 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 54 % de la Preparación 59a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}$, 218; Encontrado 218.

Preparación 59c: (6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina

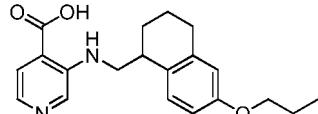
45



50 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 59b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$, 220; Encontrado 220.

Ejemplo 59: Ácido 3-[(6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)methyl]amino}piridina-4-carboxílico

55



60

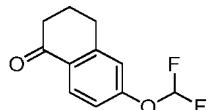
65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26 % de la Preparación 59c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 13. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,65-1,82 (6H, m), 2,66-2,71 (2H, m), 3,02-3,05 (1H, m), 3,38-3,55 (2H, m), 3,87 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,64-6,71 (2H, m), 7,20 (1H, d,

J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,70 (1H, br s), 7,83 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,35 (1H, s), 13,40 (1H, br s). [M+H]
Calculado para C₂₀H₂₄N₂O₃, 341; Encontrado 341.

Preparación 60a: 6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

5

10



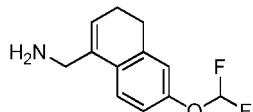
15

Se enfrió una solución de 6-hidroxi-1-tetralona (5,0 g, 30,8 mmol) en DMA (75 mL) a 0 °C. Se burbujeó freón en la mezcla durante 10 min. Cs₂CO₃ (30,1 g, 92,5 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C en un recipiente sellado durante 2 h. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se secaron y concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 5:1) dio 5,1 g (78 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,11-2,17 (m, 2H), 2,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,59 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

20

Preparación 60b: Clorhidrato de [6-(difluorometoxi)-3,4-dihidronaftalen-1-il]metanamina,

25

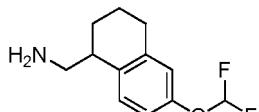


El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 53 % de la Preparación 60a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₂H₁₃F₂NO, 226; Encontrado 226.

30

Preparación 60c: [6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina

35



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 85 % de la Preparación 60b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₂H₁₅F₂NO, 228; Encontrado 228.

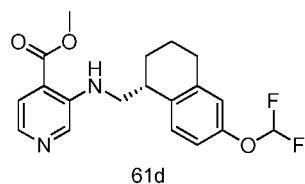
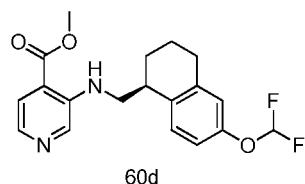
40

Preparación 60d: 3-({[(1S)-6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

45

Preparación 61d: 3-({[(1R)-6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

50



55

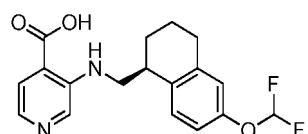
El racemato de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 25 % de la Preparación 60c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1E.

60

Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IC 5 um 4,6 x 250 mm, Fase móvil: Hex: EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio un rendimiento del 20 % de la Preparación 60d (6,240 min) y un rendimiento del 16 % de la Preparación 61d (6,718 min), cada uno como un aceite incoloro.

Ejemplo 60: Ácido 3-({[(1S)-6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

65



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 71 % de la Preparación 60d de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,65-1,70 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 3H), 2,67-2,80 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 1H), 3,55-3,60 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 74,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₈F₂N₂O₃, 349; Encontrado, 349.

Ejemplo 61: Ácido 3-((1R)-6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxílico



20 [0567] El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % de la Preparación 61d de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,64-1,71 (m, 1H), 1,74-1,88 (m, 3H), 2,67-2,80 (m, 2H), 3,09-3,12 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,55-3,60 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 7,18(t, *J* = 74,4 Hz, 1H), 7,36(s, 1H), 7,56 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₈F₂N₂O₃, 349; Encontrado, 349.

Preparación 62a: 6-[2-(trifluorometil)fenoxy]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona



35 A una solución de 6-hidroxi-1-tetralona (2,5 g, 15,4 mmol) y 2-yodobenzotrifluoruro (25 g, 92 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió NaH (0,74 g, 60 %, 18,5 mmol) a TA. La mezcla se calentó a 50 °C hasta que el sólido se disolvió y luego se enfrió. A la mezcla se le añadió CuCl (1,53 g, 15,4 mmol), seguido de tris(dioxa 3,6-heptil)amina (1,65 mL, 5,15 mmol). La mezcla se calentó a 145 °C durante la noche. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos de 0-20 %) dio 850 mg (18 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): □□2,09-2,16 (2H, m), 2,63 (2H, t, *J* = 6,2 Hz), 2,91 (2H, t, *J* = 6,1 Hz), 6,82 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,86 (dd, 1H, *J* = 8,6, 2,4 Hz), 7,05 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,27 (1H, td, *J* = 8,2, 0,6 Hz), 7,51-7,56 (1H, m), 7,71 (1H, dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz), 8,07 (1H, d, *J* = 8,2 Hz). [M+H] Calculado para C₁₇H₁₃F₃O₂, 307; Encontrado 307.

45 Preparación 62b: Clorhidrato de {6-[2-(trifluorometil)fenoxy]-3,4-dihidronaftalen-1-il}metanamina



55 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 58 % de la Preparación 62a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₆F₃NO, 320; Encontrado 320.

Preparación 62c: {6-[2-(trifluorometil)fenoxy]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metanamina



65

El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 62b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD): □□1,68-1,92 (4H, m), 2,68-2,72 (2H, m), 2,82-2,96 (3H, m), 6,72 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,15-7,23 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,6 Hz). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₈F₃NO, 322; Encontrado 322.

Ejemplo 62: Ácido 3-[{(6-[2-(trifluorometil)fenoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino}piridina-4-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 15 % de la Preparación 62c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 13. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,66-1,85 (4H, m), 2,67-2,79 (2H, m), 3,11-3,14 (1H, m), 3,44-3,63 (2H, m), 6,80-6,82 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,4), 7,29 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,5 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,4Hz), 7,70 (1H, br s), 7,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,36 (1H, s), 13,34 (1H, br s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₁F₃N₂O₃ 443; Encontrado 443.

Preparación 63a: 6-(oxan-4-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

25 A una suspensión de 6-hidroxi-1-tetralona (2,0 g, 12,4 mmol), tetrahidropiran-4-metanol (1,7 g, 14,8 mmol) y trifenilfosfina (6,5 g, 24,7 mmol) en THF (40 mL) se añadió DEAD (4,3 g, 24,7 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 30 TA durante la noche. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 12:1) para dar 3,2 g (100 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₁₆H₂₀O₃, 261; Encontrado, 261.

Preparación 63b: Clorhidrato de [6-(oxan-4-ilmetoxi)-3,4-dihidronaftalen-1-il] metanamina,

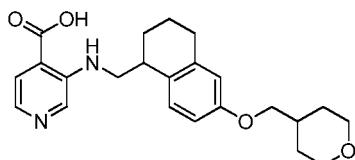
40 45 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 71 % de la Preparación 63a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₇H₂₃NO₂, 274; Encontrado, 274.

Preparación 63c: [6-(oxan-4-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina

55 60 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 63b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₇H₂₅NO₂, 276; Encontrado, 276.

Ejemplo 63: Ácido 3-({[6-(oxan-4-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

5



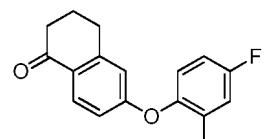
10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 5 % de la Preparación 63c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 13. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,28-1,33 (2H, m), 1,64-1,77 (6H, m), 1,80-1,84 (1H, m), 2,67-2,70 (2H, m), 3,03-3,05 (1H, m), 3,28-3,45 (3H, m), 3,51-3,52 (1H, m), 3,77 (2H, d, *J* = 6,3 Hz), 3,84-3,89 (2H, m), 6,65-6,71 (2H, m), 7,20 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 5,4 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 5,4 Hz), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₈N₂O₄, 397; Encontrado, 397.

15

Preparación 64a: 6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

20



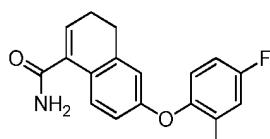
25

A una suspensión de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (2,0 g, 8,9 mmol), 4-fluoro-2-metilfenol (1,7 g, 13,3 mmol), 1-piridina -2-ilacetona (240 mg, 1,8 mmol) y Cs₂CO₃ (5,8 g, 17,8 mmol) en DMSO (40 mL) se añadió CuBr (127 mg, 0,9 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3350 mL). Los orgánicos se lavaron con agua (3350 mL) y salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 30:1) dio 2,3 g (95 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₅FO₂, 271; Encontrado, 271.

35

Preparación 64b: 6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-3,4-dihidronaftalen-1-carboxamida

40



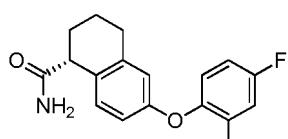
45

A una solución de la Preparación 64a (2,3 g, 8,4 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió ZnI₂ (20 mg) y TMSCN (2,2 mL, 16,8 mmol) a TA y la solución se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se enfrió a TA. Se añadió H₂SO₄ (1,0 mL), seguido de AcOH (12 mL), H₂SO₄ (4,3 mL) y H₂O (1,3 mL). La reacción se calentó a 130 °C durante 6 h. La solución se enfrió, se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3350 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (PE:THF = 1:1) dio 500 mg (20 %) del compuesto del título como un sólido blanco. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₆FNO₂, 298; Encontrado, 298.

55

Preparación 64c: (1R)-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida

60



65

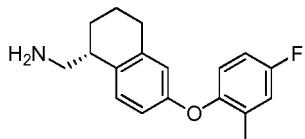
A una solución de la Preparación 64b (400 mg, 1,4 mmol) en MeOH (10 mL) y THF (10 mL) se añadió Ru(OAc)₂[s-binap] (5 mg) a TA. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 días con H₂ 2,5 MPa. La reacción se concentró y el sólido resultante se recristalizó en EtOAc para dar 120 mg (30 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

[M+H] Calculado para C₁₈H₁₈FNO₂, 300; Encontrado, 300. Columna: Chiralcel AS-H, Fase móvil: 70:30 CO₂:MeOH(0,2DEA), ee = 97 %, 3,04 min.

Preparación 64d: [(1R)-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina

5

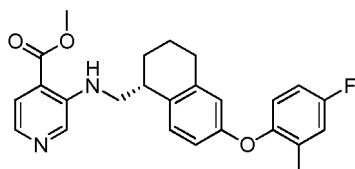
10



15 A una solución de la Preparación 64c (150 mg, 0,50 mmol) en THF (10 mL) se añadió BH₃·THF (2,5 mL, 1,0 M, 2,5 mmol) a TA. La mezcla se calentó a 55 °C durante 6 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (10 mL), se basificó a pH 9 con una solución saturada de Na₂CO₃ y se extrae con EtOAc (3x 50 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentró para dar 160 mg (cuantitativo) del compuesto del título en bruto como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₀FNO, 286; Encontrado, 286.

20 Preparación 64e: 3-({[(1R)-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

25



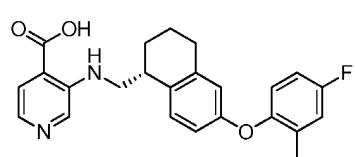
30

35 A una suspensión de la Preparación 64d (0,50 mmol), 3-bromoisonicotinato de metilo (119 mg, 0,55 mmol), Xantphos (43 mg, 0,08 mmol) y Cs₂CO₃ (228 mg, 0,70 mmol) en tolueno (15 mL) se añadió Pd₂dba₃ (23 mg, 0,03 mmol) a TA bajo N₂. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La reacción se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) dio 88 mg (42 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₅FN₂O₃, 421; Encontrado, 421.

Ejemplo 64: Ácido 3-({[(1R)-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)piridina-4-carboxílico

40

45

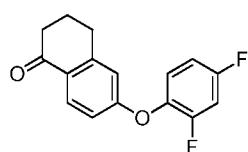


50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 60 % de la Preparación 64e de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,64-1,67 (1H, m), 1,77-1,83 (3H, m), 2,16 (3H, s), 2,65-2,68 (2H, m), 3,05-3,09 (1H, m), 3,40-3,46 (1H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 6,59 (1H, s), 6,63 (1H, dd, J = 2,8, 8,4 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 5,2, 8,8 Hz), 7,04 (1H, td, J = 2,8, 8,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 2,8, 8,2 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₃FN₂O₃, 407; Encontrado, 407.

55 Preparación 65a: 6-(2,4-difluorofenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

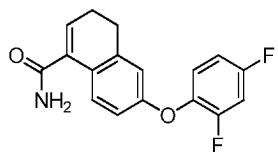
55

60



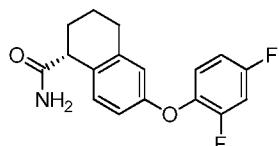
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65 % a partir de 2,4-difluorofenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación 64a. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₂F₂O₂, 275; Encontrado, 275.

65 Preparación 65b: 6-(2,4-difluorofenoxi)-3,4-dihidronaftalen-1-carboxamida



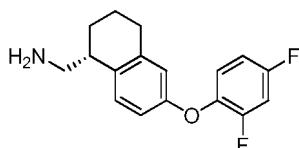
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 44 % de la Preparación 65a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64b. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₃F₂NO₂, 302; Encontrado, 302.

10 Preparación 65c: (1R)-6-(2,4-difluorophenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-carboxamida



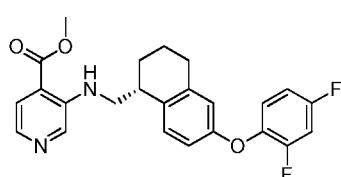
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 46 % de la Preparación 65b de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64c. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₅F₂NO₂, 304; Encontrado, 304.

Preparación 65d: [(1R)-6-(2,4-difluorophenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]metanamina



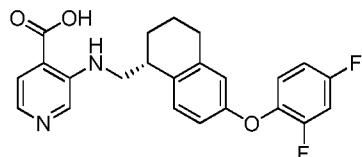
30 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 89 % de la Preparación 65c de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64d. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₇F₂NO, 290; Encontrado, 290.

35 Preparación 65e: 3-([(1R)-6-(2,4-difluorophenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



45 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 52 % de la Preparación 65d de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₂F₂N₂O₃, 425; Encontrado, 425.

Preparación 65: Ácido 3-([(1R)-6-(2,4-difluorophenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

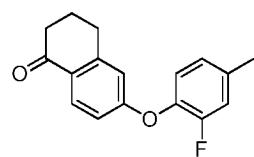


55 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 67 % de la Preparación 65e de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,64-1,67 (1H, m), 1,80-1,83 (3H, m), 2,66-2,69 (2H, m), 3,06-3,09 (1H, m), 3,40-3,45 (1H, m), 3,53-3,58 (1H, m), 6,67 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,71-6,74 (1H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 7,19-7,25 (1H, s), 7,30 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,44-7,49 (1H, m), 7,55 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,33 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₀F₂N₂O₃, 411; Encontrado, 411.

Preparación 66a: 6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ona

65

5

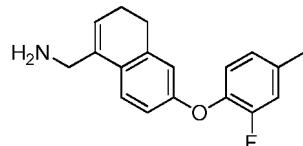


El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 54 % a partir de 2-fluoro-4-metil-fenol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64a. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₅FO₂, 271; Encontrado, 271.

10

Preparación 66b: Clorhidrato de [6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-3,4-dihidronaftalen-1-il]metanamina

15



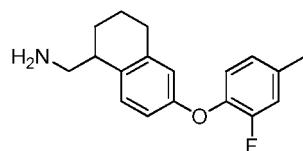
20

[0611] El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % de la Preparación 66a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₈FNO, 284; Encontrado, 284.

Preparación 66c: [6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metanamina

25

30



35

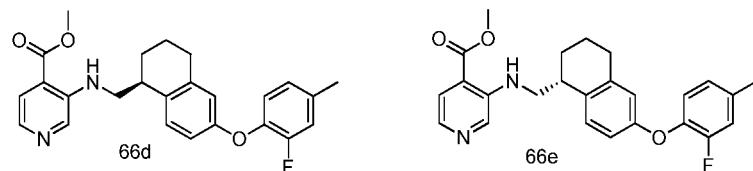
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 92 % de la Preparación 66b de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₀FNO, 286; Encontrado, 286.

Preparación 66d: 3-({[(1S)-6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

40

Preparación 66e: 3-({[(1R)-6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

45

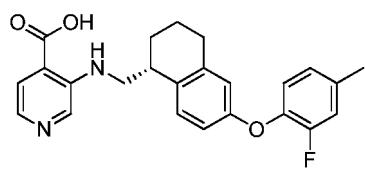


50

El racemato de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 57 % de la Preparación 66c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IA 5um 4,6 x 250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio un rendimiento del 29 % de la Preparación 66e (6,855 min) y el 29 % de la Preparación 66d (8,064 min), cada uno como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₅FN₂O₃, 421; Encontrado, 421.

Ejemplo 66: Ácido 3-({[(1R)-6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}piridina-4-carboxílico

60

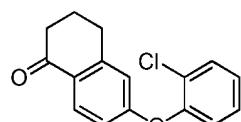


65

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 83 % de la Preparación 66e de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,64-1,83 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,65-2,69 (2H, m), 3,06-3,09 (1H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 6,64 (1H, s), 6,69-6,72 (1H, m), 7,03-7,06 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$, 407; Encontrado, 407.

Preparación 67a: 6-(2-clorofenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

10



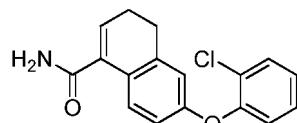
15

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 64 % a partir de 2-clorofenol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64a. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,09-2,15 (m, 2H), 2,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H). [M+H] Calculado para $C_{16}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$, 273; Encontrado, 273.

20

Preparación 67b: 6-(2-clorofenoxi)-3,4-dihidronaftalen-1-carboxamida

25



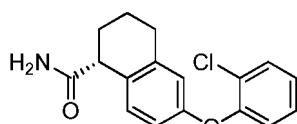
30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 32 % de la Preparación 67a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64b. [M+H] Calculado para $C_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$, 300; Encontrado, 300.

35

Preparación 67c: (1R)-6-(2-clorofenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida

40

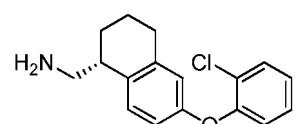


45

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 52 % de la Preparación 67b de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64c. [M+H] Calculado para $C_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$, 302; Encontrado, 302.

50

Preparación 67d: [(1R)-6-(2-clorofenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



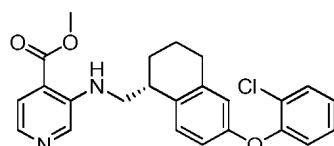
55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % de la Preparación 67c de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64d. [M+H] Calculado para $C_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}$, 288; Encontrado, 288.

60

Preparación 67e: 3-((1R)-6-(2-clorofenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

65



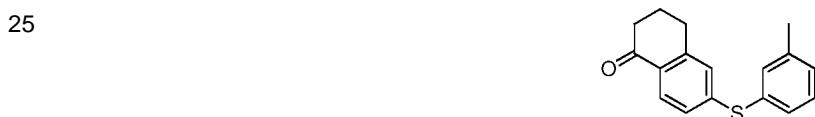
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 31 % de la Preparación 67d de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₃ClN₂O₃423; Encontrado, 423.

5 Ejemplo 67: Ácido 3-({[(1R)-6-(2-clorofenoxy)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 41 % de la Preparación 67e de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,66-1,70 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 3H), 2,65-2,75 (m, 2H), 3,09-3,13 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,56-3,61 (m, 1H), 6,70-6,74 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 8,4 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁ClN₂O₃, 409; Encontrado, 409.

Preparación 68a: 6-[(3-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona



30 La suspensión de trifluorometanesulfonato de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (1,8 g, 6,1 mmol), 3-metilbenceno-1-tiol (0,76 g, 6,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (142 mg, 0,153 mmol), Xantphos (177 mg, 0,306 mmol) y DIEA (1,58 g, 12,2 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se agitó a refluro durante la noche bajo N₂. La reacción se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) dio 1,8 g (100 %) del compuesto del título como un aceite naranja. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₆OS, 269; Encontrado, 269.

35 Preparación 68b: Clorhidrato de {6-[(3-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidronaftalen-1-il}metanamina,



45 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 69 % de la Preparación 68a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3A. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₉NS, 282; Encontrado, 282.

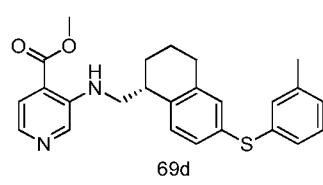
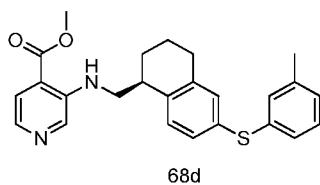
Preparación 68c: {6-[(3-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metanamina



55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 92 % de la Preparación 68b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₁NS, 284; Encontrado, 284.

60 Preparación 68d: 3-({[(1S)-6-[(3-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

65 Preparación 69d: 3-({[(1R)-6-[(3-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

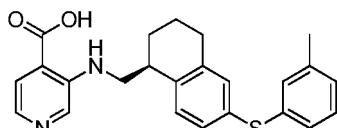


El racemato de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 25 % de la Preparación 68c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₆N₂O₂S, 419; Encontrado, 419.

Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IA 5um 4,6×250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio un rendimiento del 38 % de la Preparación 68d (6,259 min) y el 37 % de la Preparación 69d (6,802 min), cada uno como un aceite amarillo.

Ejemplo 68: Ácido 3-({[(1S)-6-[(3-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

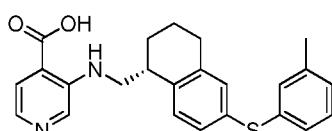
]



25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80 % de la Preparación 68d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,85 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,67-2,73 (2H, m), 3,10-3,12 (1H, m), 3,46-3,49 (1H, m), 3,56-3,57 (1H, m), 7,05-7,15 (5H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,32-7,35 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,83-7,84 (1H, m), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₂S, 405; Encontrado, 405.

Ejemplo 69: Ácido 3-({[(1R)-6-[(3-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

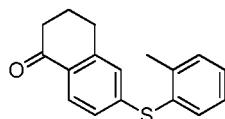


40

45

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 83 % de la Preparación 69d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,85 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,67-2,71 (2H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,46-3,50 (1H, m), 3,56-3,57 (1H, m), 7,05-7,15 (5H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,36 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₂S, 405; Encontrado, 405.

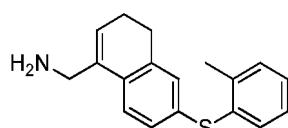
Preparación 70a: 6-[(2-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona



55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento 92 % a partir de 3-metilbenceno-1-tiol de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 68a. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₆OS, 269; Encontrado, 269.

Preparación 70b: Clorhidrato de {6-[(2-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidronaftalen-1-il}metanamina,

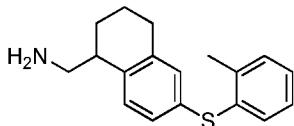


65

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 89 % de la Preparación 68a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₉NS, 282; Encontrado, 282.

- 5 Preparación 70c: {6-[{(2-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}

10



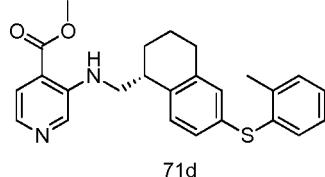
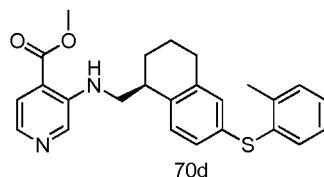
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % de la Preparación 70b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₁NS, 284; Encontrado, 284.

15

- Preparación 70d: 3-{[(1S)-6-[{(2-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino]piridina-4-carboxilato de metilo; y

- 20 Preparación 70d: 3-{[(1R)-6-[{(2-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino]piridina-4-carboxilato de metilo

25



30

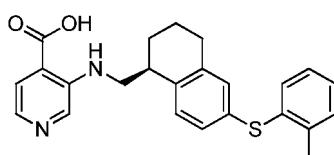
El racemato (550 mg) de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 37 % de la Preparación 70c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₆N₂O₂S, 419; Encontrado, 419.

- 35 Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IC 5 um 4,6×250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) 160 mg (11 %) de Preparación 70d (6,645 min) y 150 mg (10 %) de la Preparación 71d (7,659 min), cada uno como un aceite amarillo.

40

Ejemplo 70: Ácido 3-{[(1S)-6-[{(2-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino]piridina-4-carboxílico

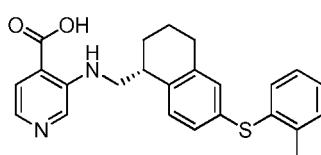
45



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 84 % de la Preparación 70d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,64-1,68 (1H, m), 1,77-1,84 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,67-2,70 (2H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 6,95 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,02 (1H, s), 7,12-7,25 (3H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,55 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₂S, 405; Encontrado, 405.

- 55 Ejemplo 71: Ácido 3-{[(1R)-6-[{(2-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino]piridina-4-carboxílico

60

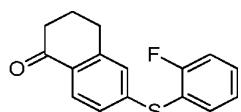


65

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 93 % de la Preparación 71d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): □ 1,64-1,68 (1H, m), 1,77-1,84 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,67-2,70 (2H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,02 (1H, s), 7,12-7,25 (3H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,83 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 405; Encontrado, 405.

Preparación 72a: 6-[(2-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

10

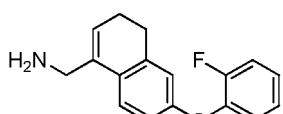


15

A una suspensión de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il 4-metilbenceno-1-sulfonato (3,0 g, 10,2 mmol), 2,2'-difluorodifenildisulfuro (1,0 mL, 5,1 mmol) y Zn (800 mg, 12,2 mmol) en THF (30 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (374 mg, 0,51 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a refljo durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 30:1 a 10:1) dio 2,4 g (86 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): □□2,07-2,13 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,87 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,01-7,03 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,51 (dt, *J* = 8,0 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₃FOS, 273; Encontrado, 273.

Preparación 72b: Clorhidrato de {6-[2-(2-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidronaftalen-1-il}metanamina

25



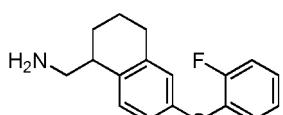
30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80 % de la Preparación 72a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. $[M+H]$ Calculado para $C_{17}H_{16}FNS$, 286; Encontrado, 286.

35

Preparación 72c: 16-[(2-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina

40

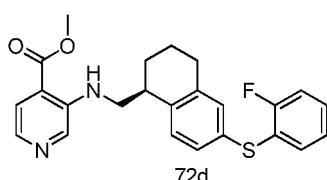


El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 71 % de la Preparación 72b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₈EN₃: 288; Encontrado: 288.

45

Preparación 72d: 3-((1*S*)-6-[(2-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo: y

Preparación 73d: 3-({[(1*R*)-6-[(2-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



72d

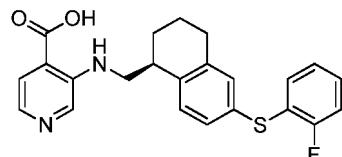
72d

73d

El racemato (410 mg) de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 28 % de la Preparación 72c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₃FN₂O₂S, 423; Encontrado, 423.

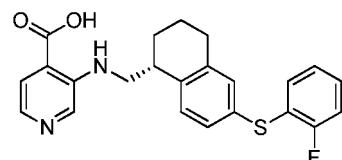
5 La separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IC 5 um 4,6*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 115 mg (28 %) de la Preparación 71d (7,352 min) y 114 mg (28 %) de la Preparación 72d (8,388 min), cada uno como un aceite incoloro.

10 Ejemplo 72: Ácido 3-({[(1S)-6-[(2-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



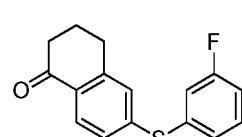
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % de la Preparación 72d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,64-1,70 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 3H), 2,65-2,76 (m, 2H), 3,09-3,15 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁FN₂O₂S, 409; Encontrado, 409.

25 Ejemplo 73: Ácido 3-({[(1R)-6-[(2-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



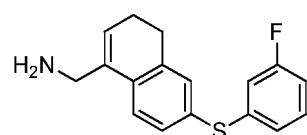
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 50 % de la Preparación 73d, de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,64-1,69 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 3H), 2,65-2,76 (m, 2H), 3,10-3,14 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,28-7,41 (m, 3H), 7,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁FN₂O₂S, 409; Encontrado, 409.

40 Preparación 74a: 6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona



50 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 76 % a partir de 3,3'-difluorodifenildisulfuro acuerdo con el procedimiento general para la preparación 72a. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₃FOS, 273; Encontrado, 273.

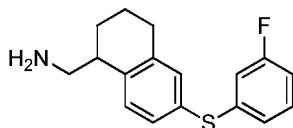
Preparación 74b: Clorhidrato de {6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidronaftalen-1-il}metanamina



60 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 54 % de la Preparación 74a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₆FNS, 286; Encontrado, 286.

65 Preparación 74c: {6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metanamina

5

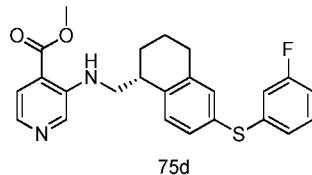
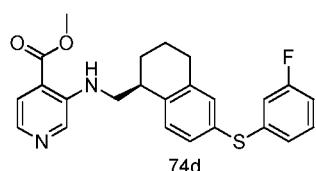


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 75 % de la Preparación 74b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₈FNS, 288; Encontrado, 288.

Preparación 74d: 3-((1S)-6-[(3-fluorofenil)sulfani]l)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

Preparación 75d: 3-((1R)-6-[(3-fluorofenil)sulfani]l)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxilato de metilo

20



25

El racemato (600 mg) de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 43 % de la Preparación 74c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₃FN₂O₂S, 423; Encontrado, 423.

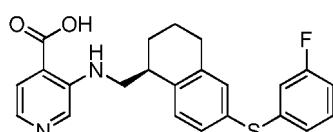
30

Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: OD-H 5 um 4,6*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH: DEA = 70:30:0,2, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 80 mg (13 %) de la Preparación 74d (6,571 min) y 70 mg (12 %) de la Preparación 75d (7,213 min), cada uno como un aceite amarillo.

35

Ejemplo 74: Ácido 3-((1S)-6-[(3-fluorofenil)sulfani]l)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxílico

40



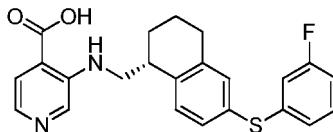
45

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 64 % de la Preparación 74d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,67-1,69 (1H, m), 1,79-1,83 (3H, m), 2,68-2,75 (2H, m), 3,10-3,12 (1H, m), 3,36-3,42 (1H, m), 3,53-3,58 (1H, m), 7,01-7,08 (3H, m), 7,19-7,22 (2H, m), 7,35-7,42 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,23 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁FN₂O₂S, 409; Encontrado, 409.

50

Ejemplo 75: Ácido 3-((1R)-6-[(3-fluorofenil)sulfani]l)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxílico

55

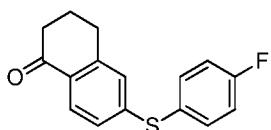


60

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 74 % de la Preparación 75d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,67-1,69 (1H, m), 1,79-1,83 (3H, m), 2,68-2,75 (2H, m), 3,10-3,12 (1H, m), 3,36-3,42 (1H, m), 3,53-3,58 (1H, m), 7,01-7,08 (3H, m), 7,19-7,22 (2H, m), 7,35-7,42 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,23 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁FN₂O₂S, 409; Encontrado, 409.

Preparación 76a: 6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

5



10

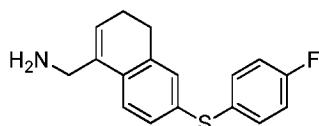
A una solución de se añadió 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il 4-metilbenceno-1-sulfonato (5,0 g, 17,0 mmol) en dioxano (75 mL) 4-fluorotiofenol (2,6 g, 20,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (392 mg, 0,43 mmol), Xantphos (492 mg, 0,85 mmol) y DIEA (4,4 g, 34,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 5:1) para dar 3,6 g (77 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,08-2,13 (m, 2H), 2,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,94 (br s, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₃FOS, 273; Encontrado, 273.

15

Preparación 76b: Clorhidrato de {6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidronaftalen-1-il}metanamina

20

25



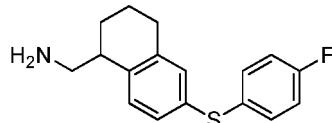
30

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 69 % de la Preparación 76a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₆FNS, 286; Encontrado, 286.

35

Preparación 76c: {6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metanamina

40



45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 97 % de la Preparación 76b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₈FNS, 288; Encontrado, 288.

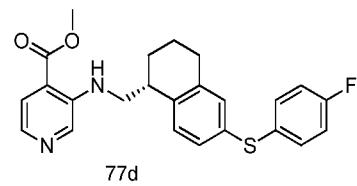
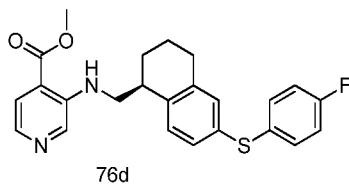
50

Preparación 76d: 3-({[(1S)-6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

55

Preparación 77d: 3-({[(1R)-6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

60



65

El racemato (330 mg) de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 20 % de la Preparación 76c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₃FN₂O₂S, 423; Encontrado, 423.

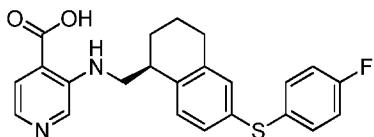
70

La separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IC 5 um 4,6*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 84 mg (25 %) de la Preparación 76d (6,916 min) y 91 mg (28 %) de la Preparación 77d (7,681 min), cada uno como un aceite incoloro.

Ejemplo 76: Ácido 3-({[(1S)-6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

[

5



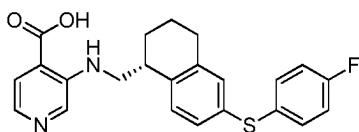
10

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 48 % de la Preparación 76d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□ 1,65-1,68 (m, 1H), 1,78-1,83 (m, 3H), 2,64-2,75 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 3H), 7,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁FN₂O₂S, 409; Encontrado, 409.

15

Ejemplo 77: Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

20



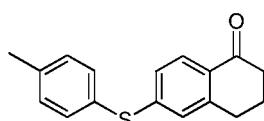
25

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 57 % de la Preparación 77d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□ 1,64-1,69 (m, 1H), 1,77-1,84 (m, 3H), 2,65-2,75 (m, 2H), 3,07-3,12 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,56-3,60 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 3H), 7,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁FN₂O₂S, 409; Encontrado, 409.

30

Preparación 78a: 6-[(4-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

35

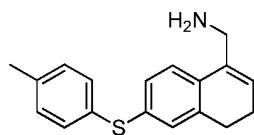


40

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 96 % a partir de disulfuro de 4-tolilo de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 72a. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₆OS, 269; Encontrado, 269.

Preparación 78b: Clorhidrato de {6-[(4-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidronaftalen-1-il}metanamina,

45



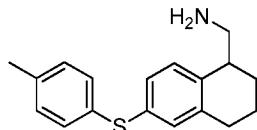
50

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 77 % de la Preparación 76a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₉NS, 282; Encontrado, 282.

55

Preparación 78c: {6-[(4-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metanamina

60

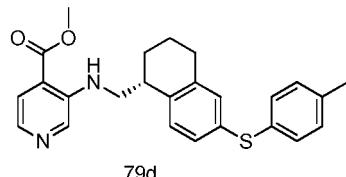
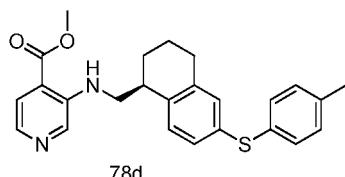


65

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 68 % de la Preparación 78b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₁NS, 284; Encontrado, 284.

Preparación 78d: 3-({[(1S)-6-[(4-metilfenil)sulfaniil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

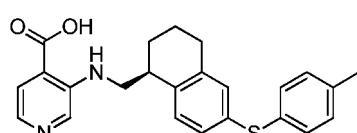
5 Preparación 79d: 3-({[(1R)-6-[(4-metilfenil)sulfaniil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



15 El racemato (200 mg) de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 20 % de la Preparación 78c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₆N₂O₂S, 419; Encontrado, 419.

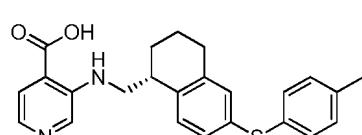
20 La separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel IC, 250 mm*4,6 mm 5 um; Fase móvil: Hex:EtOH = 80:20; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) dio 66 mg (33 %) de la Preparación 78d (9,08 min) y 66 mg (33 %) de la Preparación 79d (10,33 min), cada uno como un aceite amarillo.

Ejemplo 78: Ácido 3-({[(1S)-6-[(4-metilfenil)sulfaniil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



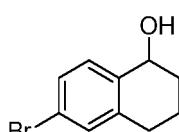
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40 % de la Preparación 78d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,62-1,67 (1H, m), 1,75-1,85 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,64-2,71 (2H, m), 3,06-3,11 (1H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,54-3,60 (1H, m), 6,99-7,04 (2H, m), 7,17-7,31 (5H, m), 7,55 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,82 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₂S, 405; Encontrado, 405.

Ejemplo 79: Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-metilfenil)sulfaniil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



45 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40 % de la Preparación 79d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,63-1,67 (1H, m), 1,76-1,85 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,64-2,68 (2H, m), 3,07-3,10 (1H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 6,99-7,04 (2H, m), 7,17-7,31 (5H, m), 7,54 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,82 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₂S, 405; Encontrado, 405.

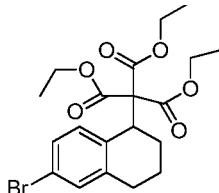
Preparación 80a: 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol



60 A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (2,0 g, 8,9 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió NaBH₄ (1,6 g, 42,7 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3350 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 1,9 g (94 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₁BrO₂, 227, 229; Encontrado 227, 229.

Preparación 80b: (6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanotricarboxilato de trietilo

5

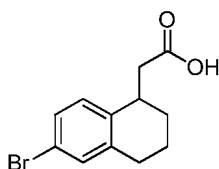


10

A una solución de la Preparación 80a (1,83 g, 8,1 mmol) y tricarboxilato de trietilmétano (3,76 g, 16,2 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió *n*-Bu₃P (4,0 mL, 16,2 mmol) y la solución se enfrió a -50 °C bajo N₂. Se añadió gota a gota DIAD (3,2 mL, 16,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La reacción se concentró. Se añadieron agua (50 mL) y NaOH 3N (50 mL) y la solución se extrajo con éter. Los orgánicos se lavaron con NaOH 3N, agua, HCl 1N y salmuera. La solución se secó (Na₂SO₄) y concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10 %) dio 2,84 g (79 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. [M+H] Calculado para C₂₀H₂₅BrO₆, 441, 443; Encontrado 441, 443.

Preparación 80c: Ácido 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acético

20



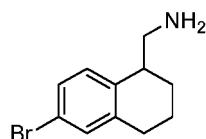
25

A una solución de la Preparación 80b (2,84 g, 6,4 mmol) en metanol (10 mL) se añadió 1,5 N NaOH (50 mL) a TA y la mezcla se sometió a reflamo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió ácido acético glacial (50 mL) y la reacción se calentó a reflamo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en agua y se extrajo con éter. Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 1,58 g (91 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₁₂H₁₃BrO₂, 269, 271; Encontrado 269, 271.

35

Preparación 80d: (6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina

40



45

A una solución de la Preparación 80c (0,8 g, 3,0 mmol) en DCM (20 mL) se añadió cloruro de oxalilo (0,4 mL, 4,5 mmol) y DMF (5 gotas) a TA y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en acetona (20 mL). Una solución de NaN₃ (390 mg, 6,0 mmol) en H₂O se añadió lentamente (3 mL) a 0 °C. Después de 10 min, la mezcla se diluyó con agua y salmuera y se extrajo con tolueno. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y luego se calentaron a reflamo durante 30 min. La solución se concentró y se volvió a disolver en dioxano (10 mL). La solución se añadió gota a gota a HCl conc. (20 mL) a 100 °C. Despues de 20 min, se concentró la mezcla de reacción.

55

El residuo se disolvió en DCM/MeOH (1:1), se basificó a pH 8 con solución saturada de Na₂CO₃, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón pálido que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. [M+H] Calculado para C₁₁H₁₄BrN, 240, 242; Encontrado 240, 242.

Preparación 80e: 3-[(7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil]amino piridina-4-carboxilato de metilo

60

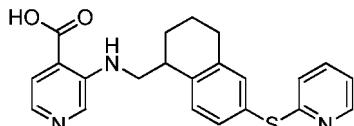


65

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 6 % de la Preparación 80d de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₉BrN₂O₂, 375, 377; Encontrado 375, 377.

- 5 Ejemplo 80: Ácido 3-({[6-(piridin-2-ilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

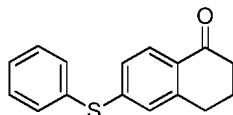
10



15 A una suspensión de Preparación 80e (72 mg, 0,19 mmol), 2,2'-dipiridilo (84 mg, 0,38 mmol) y Zn (60 mg, 0,91 mmol) en DMF (5 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,038 mmol) a TA bajo N₂ y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante prep-TLC (PE:EA = 2:1) para dar un aceite de color marrón pálido. Este aceite se disolvió en THF (3 mL) y H₂O (1 mL). Se añadió LiOH·H₂O (2 mg) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH=3 con una solución acuosa de HCl 1,0 N, se concentró y se purificó por HPLC preparativo para dar 4,8 mg (6 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,81-1,86 (m, 1H), 1,91-2,08 (m, 3H), 2,86-2,91 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 1H), 3,65-3,73 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,98 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₁N₃O₂S, 392; Encontrado, 392.

- 20 25 Preparación 81a: 6-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

30

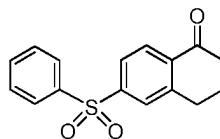


35 A una solución de 4-metilbenceno-1-sulfonato de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (8,83 g, 30 mmol) y disulfuro de difenilo (3,27 g, 15 mmol) en THF (20 mL) se añadió polvo de Zn (2,34 g, 36 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,22 g, 1,5 mmol) bajo nitrógeno y la reacción se mantuvo a refljo durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 5,93 g (77 %) del compuesto del título como un sólido anaranjado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,06-2,12 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,85 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,01-7,04 (2H, m), 7,39-7,42 (3H, m), 7,49-7,51 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,0 Hz). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₄OS, 255; Encontrado, 255.

40

- Preparación 81b: 6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

45

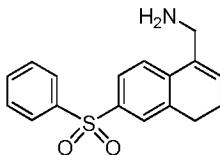


50 A una solución de la Preparación 81a (1,72 g, 6,77 mmol) en MeOH/MeCN (1:1, 30 mL) se añadió otra solución de OXONO (16,6 g, 27 mmol) en agua. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 1,9 g (98 %) del compuesto del título en forma de goma incolora. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₄O₃S, 287; Encontrado, 287.

55

- Preparación 81c: [6-(bencenosulfonil)-3,4-dihidronaftalen-1-il] metanamina

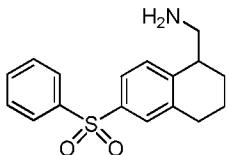
60



65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 31 % de la Preparación 81b de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₇NO₂S, 300; Encontrado, 300.

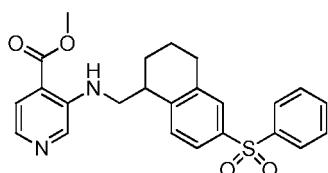
Preparación 81d: [6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina

5



- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 91 % de la Preparación 81c de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₉NO₂S, 302; Encontrado, 302.

15

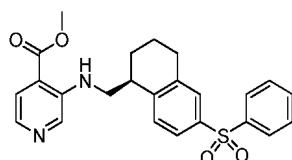


- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43 % de la Preparación 81d de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₄S, 437; Encontrado, 437.

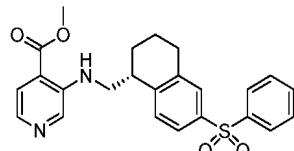
Preparación 81f: 3-((1S)-6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

25 Preparación 82f: 3-((1R)-6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

30



81e

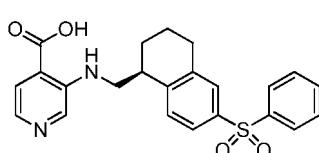


82e

35 La preparación 81e (360 mg) se separó mediante HPLC quiral (columna: Chiralcel ASH, 250 mm*4,6 mm 5 um; Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar 116 mg (32 %) de la Preparación 81e (10,39 min) y 107 mg (30 %) de la Preparación 82e (20,88 min), cada uno como un aceite amarillo.

40 Ejemplo 81: Ácido 3-((1S)-6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxílico

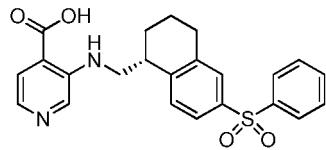
45



- 50 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 81 % de la Preparación 81f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,66-1,70 (1H, m), 1,77-1,86 (3H, m), 2,75-2,88 (2H, m), 3,18-3,19 (1H, m), 3,44-3,50 (1H, m), 3,56-3,61 (1H, m), 7,55-7,71 (7H, m), 7,86 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,94 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₂N₂O₄S, 423; Encontrado, 423.

55 Ejemplo 82: Ácido 3-((1R)-6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxílico

60

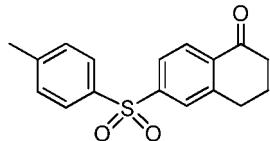


- 65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % de la Preparación 82f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,66-1,70 (1H, m), 1,77-1,85 (3H, m),

2,78-2,83 (2H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 7,55-7,76 (7H, m), 7,89 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,94 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,42 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{23}H_{22}N_2O_4S$, 423; Encontrado, 423.

Preparación 83a: 6-(4-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

5

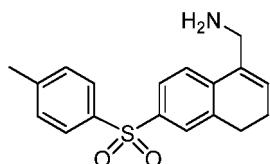


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 97 % de la Preparación 78a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 81b. [M+H] Calculado para $C_{17}H_{16}O_3S$, 301; Encontrado, 301.

15

Preparación 83b: Clorhidrato de [6-(4-metilbencenosulfonil)-3,4-dihidronaftalen-1-il] metanamina,

20



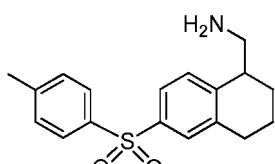
25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 60 % de la Preparación 83a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para $C_{18}H_{19}NO_2S$, 314; Encontrado, 314.

30

Preparación 83c: [6-(4-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina

35



40

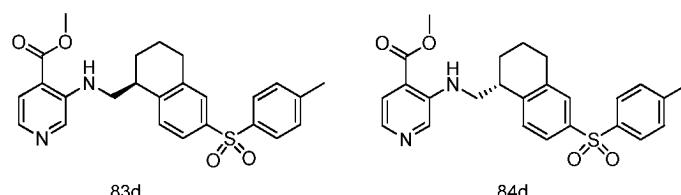
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % de la Preparación 83b de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3e. [M+H] Calculado para $C_{18}H_{21}NO_2S$, 316; Encontrado, 316.

45

Preparación 83d: 3-({[(1S)-6-(4-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

50

Preparación 84d: 3-({[(1R)-6-(4-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil } amino)piridina-4-carboxilato de metilo



55

El racemato (226 mg) de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 24 % de la Preparación 83c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para $C_{25}H_{26}N_2O_4S$, 451; Encontrado, 451.

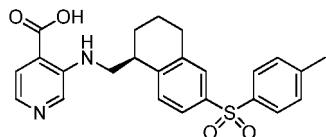
60

La separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel AS-H, 250mm * 4,6 mm 5 um; Fase móvil: MeOH:EtOH = 50:50; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) dio 95 mg (42 %) de la Preparación 83d (9,67 min) y 86 mg (38 %) de la Preparación 84d (16,75 min), cada uno como aceite incoloro.

65

Ejemplo 83: Ácido 3-({[(1S)-6-(4-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil } amino)piridina-4-carboxílico

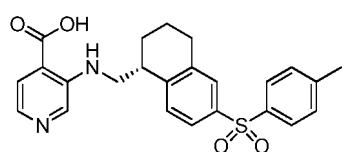
5



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 56 % de la Preparación 83d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,66-1,69 (1H, m), 1,76-1,84 (3H, m), 2,35 (3H, s), 2,76-2,83 (2H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,35-3,48 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53-7,57 (2H, m), 7,62-7,67 (2H, m), 7,81-7,84 (3H, m), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 437; Encontrado, 437.

Ejemplo 84: Ácido 3-((1R)-6-(4-methylbenzenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il) metilamino)piridina-4-carboxílico

20

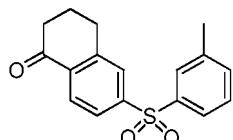


El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 63 % de la Preparación 84d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,65-1,69 (1H, m), 1,76-1,86 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,76-2,86 (2H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,35-3,48 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,53-7,57 (2H, m), 7,62-7,67 (2H, m), 7,81-7,84 (3H, m), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 437; Encontrado, 437.

30

Preparación 85a: 6-(3-methylbenzenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ona

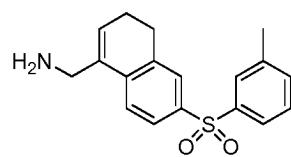
35



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 84 % de la Preparación 68a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 81b. [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$, 301; Encontrado, 301.

Preparación 85b: Clorhidrato de [6-(3-methylbenzenosulfonil)-3,4-dihydronaphthalen-1-il] metanamina,

45

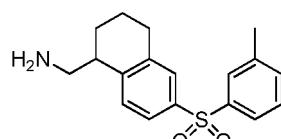


50

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 95 % de la Preparación 85a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$, 314; Encontrado, 314.

Preparación 85c: [6-(3-methylbenzenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]metanamina

60

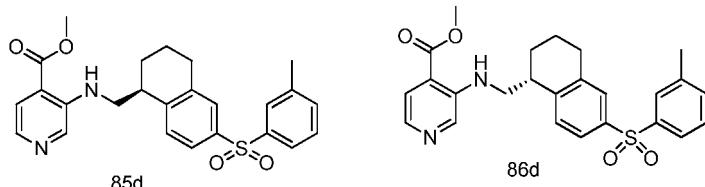


El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 64 % de la Preparación 85b de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3e. [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$, 316; Encontrado, 316.

65

Preparación 85d: 3-({[(1S)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

5 Preparación 86d: 3-({[(1R)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil } amino)piridina-4-carboxilato de metilo



15 El racemato (230 mg) de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 16 % de la Preparación 85c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₆N₂O₄S, 451; Encontrado, 451.

20 Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: AS 5 um 4,6*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) para dar 77 mg (33 %) de la Preparación 85d (9,653 min) y 77 mg (33 %) de la Preparación 86d (15,046 min), cada uno como un aceite amarillo.

25 Ejemplo 85: Ácido 3-({[(1S)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil } amino)piridina-4-carboxílico



35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 95 % de la Preparación 85d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,65-1,87 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,76-2,88 (2H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,46-3,51 (1H, m), 3,58-3,63 (1H, m), 7,49-7,58 (3H, m), 7,66-7,85 (5H, m), 7,89 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,44 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₄S, 437; Encontrado, 437.

40 Ejemplo 86: Ácido 3-({[(1R)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



50 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % de la Preparación 86d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,67-1,83 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,78-2,88 (2H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,45-3,50 (1H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 7,49-7,57 (3H, m), 7,66-7,83 (5H, m), 7,88 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₄S, 437; Encontrado, 437.

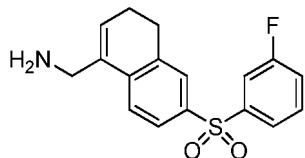
Preparación 87a: 6-(3-fluorobencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona



65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40 % de la Preparación 74a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 81b. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₃FO₃S, 305; Encontrado, 305.

65 Preparación 87b: Clorhidrato de [6-(3-fluorobencenosulfonil)-3,4-dihidronaftalen-1-il]metanamina,

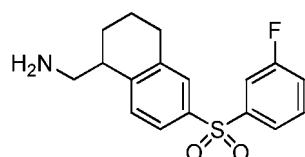
5



- 10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 87 % de la Preparación 87a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₆FNO₂S, 318; Encontrado, 318.

Preparación 87c: [6-(3-fluorobencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina

15

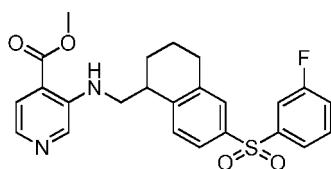


20

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 73 % de la Preparación 87b de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₈FNO₂S, 320; Encontrado, 320.

- 25 Preparación 87d: 3-({[6-(3-fluorobencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil} amino)piridina-4-carboxilato de metilo

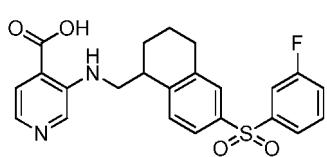
30



- 35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 6 % de la Preparación 87c de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₃FN₂O₄S, 455; Encontrado, 455.

Ejemplo 87: Ácido 3-({[6-(3-fluorobencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

40

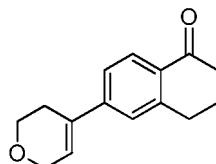


45

- 50 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 73 % de la Preparación 87d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,67-1,86 (4H, m), 2,78-2,85 (2H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 7,54-7,59 (2H, m), 7,65-7,87 (8H, m), 8,40 (1H, s). [M+H]
Calculado para C₂₃H₂₁FN₂O₄S, 441; Encontrado, 441.

Preparación 88a: 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

55

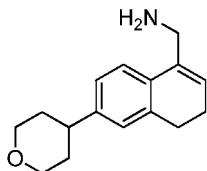


60

- 65 A una solución de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (1,4 g, 4,76 mmol) en dioxano (6 mL) se añadió el éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (1,0 g, 4,76 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (408 mg, 0,5 mmol) y solución saturada de NaHCO₃ (2 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 4:1) para dar 930 mg (86 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,13-2,16

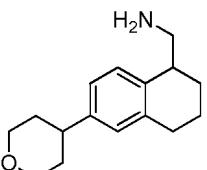
(2H, m), 2,53 (2H, s), 2,65 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,96 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,94 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,34 (2H, s), 6,26 (1H, s), 7,25 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 8,0$ Hz). [M+H] Calculado para $C_{15}H_{16}O_2$, 229; Encontrado, 229.

5 Preparación 88b: [6-(oxan-4-il)-3,4-dihidronaftalen-1-il]metanamina



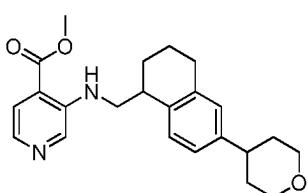
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40 % de la Preparación 88a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3a. [M+H] Calculado para $C_{16}H_{21}NO$, 244; Encontrado, 244.

Preparación 88c: [6-(oxan-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



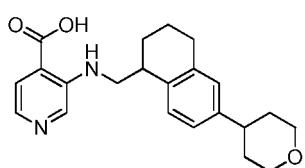
25 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 86 % de la Preparación 88b de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3e. [M+H] Calculado para $C_{16}H_{23}NO$, 246; Encontrado, 246.

30 Preparación 88d: 3-({[6-(oxan-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metil} amino)piridina-4-carboxilato de metilo



40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 17 % de la Preparación 88c de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_3$, 381; Encontrado, 381.

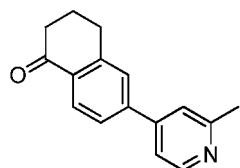
Ejemplo 88: Ácido 3-({[6-(oxan-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



50 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 69 % de la Preparación 88d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,61-1,68 (5H, m), 1,77-1,83 (3H, m), 2,65-2,72 (3H, m), 3,04-3,07 (1H, m), 3,37-3,45 (3H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 3,91-3,94 (2H, m), 6,96 (1H, s), 7,00 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{22}H_{26}N_2O_3$, 367; Encontrado, 367.

60 Preparación 89a: 6-(2-metilpiridina-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

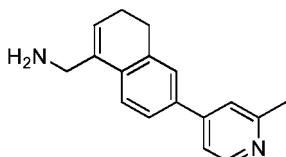
5



A una suspensión de 4-metilbenceno-1-sulfonato de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (1,3 g, 4,4 mmol), éster de pinacol del ácido 2-metilpiridina-4-borónico (800 mg, 3,7 mmol), Na₂CO₃ (773 mg, 7,3 mmol) y LiCl·H₂O (442 mg, 7,3 mmol) en EtOH/H₂O/tolueno (4,4 mL/2,3 mL/20,0 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (211 mg, 0,2 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) dio 865 mg (cuantitativo) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₅NO, 238; Encontrado, 238.

15 Preparación 89b: Clorhidrato de [6-(2-metilpiridina-4-il)-3,4-dihydronaftalen-1-il] metanamina,

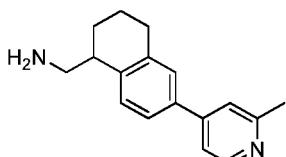
20



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 44 % de la Preparación 89a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₈N, 251; Encontrado, 251.

Preparación 89c: [6-(2-metilpiridina-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina

30

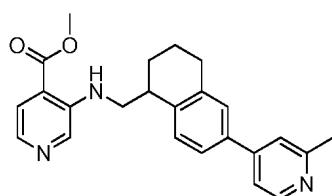


35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 98 % de la Preparación 89b de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₇H₂₀N, 253; Encontrado, 253.

40 Preparación 89d: 3-({[6-(2-metilpiridina-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil } amino)piridina-4-carboxilato de metilo

45

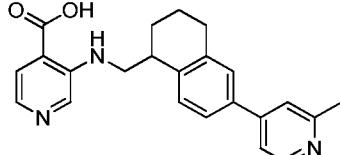


50

50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 5 % de la Preparación 88c de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₂, 388; Encontrado, 388.

55 Ejemplo 89: Clorhidrato del ácido 3-({[6-(2-metilpiridina-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico,

60



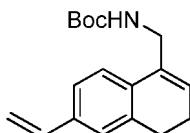
65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40 % de la Preparación 89d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1 y el producto se purificó por HPLC preparativo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,75-1,92 (4H, m), 2,78 (3H, s), 2,85-2,89 (2H, m), 3,25-3,29 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 3,68-3,73 (1H, m),

7,59 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,80-7,82 (2H, m), 7,95-7,97 (2H, m), 8,07 (1H, brs), 8,20-8,22 (1H, m), 8,33 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,78 (1H, d, $J = 6,4$ Hz). [M+H] Calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_2$, 374; Encontrado, 374.

Preparación 90a: N-[(6-etenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)metil]carbamato de *terc*-butilo

5

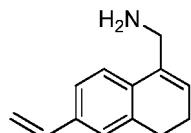
10



20

Preparación 90b: Clorhidrato de (6-etenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)metanamina,

25



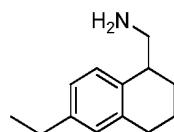
30

Una mezcla de la Preparación 90a (700 mg, 2,45 mmol) en solución de HCl 6N/EA (10 mL) se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se concentró para dar 400 mg (88 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para $C_{13}H_{15}N$, 186; Encontrado, 186.

35

Preparación 90c: (6-etyl-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina

40



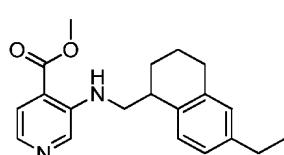
45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 98 % de la Preparación 88b de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3e. [M+H] Calculado para $C_{13}H_{19}N$, 190; Encontrado, 190.

50

Preparación 90d: 3-{[(6-etyl-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metil] amino }piridina-4-carboxilato de metilo

55



60

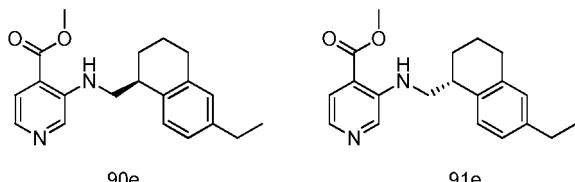
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 28 % de la Preparación 90c de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para $C_{20}H_{24}N_2O_2$, 325; Encontrado, 325.

Preparación 90e: 3-({[(1S)-6-etyl-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

65

Preparación 91e: 3-({[(1R)-6-etyl-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil } amino)piridina-4-carboxilato de metilo

5



10 La preparación 90d (146 mg) se separó por HPLC quiral (columna: Chiralcel OJ, 250 mm * 4,6 mm 5um; fase móvil: 70:30 CO₂:MeOH; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar 56 mg (38 %) de la Preparación 91e (2,16 min) y 53 mg (36 %) de la Preparación 90e (2,88 min), cada uno como una goma amarilla.

Ejemplo 90: Ácido 3-({[(1S)-6-etyl-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

15

20

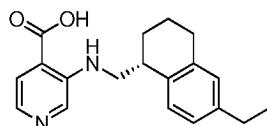


El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 58 % de la Preparación 90e de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,15 (3H, t, *J* = 7,6 Hz), 1,64-1,68 (1H, m), 1,77-1,83 (3H, m), 2,53-2,55 (2H, m), 2,67-2,71 (2H, m), 3,04-3,07 (1H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 3,53-3,57 (1H, m), 6,92 (1H, s), 6,95 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,20 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₉H₂₂N₂O₂, 311; Encontrado, 311.

Ejemplo 91: Ácido 3-({[(1R)-6-etyl-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

30

35

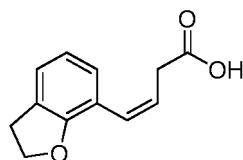


El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 72 % de la Preparación 91e de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,15 (3H, t, *J* = 7,6 Hz), 1,63-1,69 (1H, m), 1,77-1,87 (3H, m), 2,53-2,55 (2H, m), 2,65-2,75 (2H, m), 3,04-3,07 (1H, m), 3,38-3,45 (1H, m), 3,53-3,57 (1H, m), 6,92 (1H, s), 6,95 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,20 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 836 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₉H₂₂N₂O₂, 311; Encontrado, 311.

Preparación 92a: Ácido 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)but-3-enoico

45

50



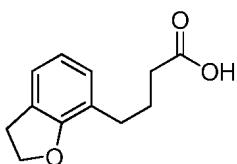
A una solución de bromuro de (2-carboxietil)trifenilfosfonio (617 mg, 1,5 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaHMDS (1,5 mL, 3,0 mmol) a -20 °C y la reacción se agitó durante 20 min. Se añadió 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbaldehído (200 mg, 1,4 mmol) a la reacción a -78 °C y la reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba a TA. La reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3330 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₁₂H₁₂O₃, 205; Encontrado, 205.

Preparación 92b: Ácido 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)butanoico

60

65

5

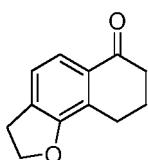


10 A una solución de la Preparación 92a (6,8 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió Pd/C al 10 % (200 mg) a TA bajo N₂. La mezcla se agitó a TA durante una noche con 50 psi de H₂. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar 1,2 g (86 %) del compuesto del título en bruto como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₁₂H₁₄O₃, 207; Encontrado, 207.

15 Preparación 92c: 2H,3H,6H,7H,8H,9H-nafto[1,2-b]furan-6-ona

15

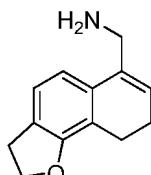
20



25 Se añadió PPA (5 mL) a la Preparación 92b (1,2 g, 5,8 mmol) a TA y la reacción se agitó a 95 °C durante 1,5 h. La solución se vertió en agua (50 mL) a TA, se extrajo con EtOAc (3350 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 15:1) dio 200 mg (18 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2,11-2,15 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,85 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,28 (2H, t, J = 8,7 Hz), 4,65 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,8 Hz). [M+H] Calculado para C₁₂H₁₂O₂, 189; Encontrado, 189.

30 Preparación 92d: Clorhidrato de 2H,3H,8H,9H-nafto[1,2-b]furan-6-ilmetanamina,

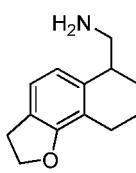
35



40 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 72 % de la Preparación 92c de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₃H₁₅NO, 202; Encontrado, 202.

Preparación 92e: 2H,3H,6H,7H,8H,9H-nafto[1,2-b]furan-6-ilmetanamina

45



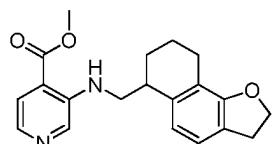
50

El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 92d de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₃H₁₇NO, 204; Encontrado, 204.

55

Preparación 92f: 3-({2H,3H,6H,7H,8H,9H-nafto[1,2-b]furan-6-ilmetil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

60



65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26 % de la Preparación 92f de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1E. [M+H] Calculado para C₂₀H₂₂N₂O₃, 339; Encontrado, 339.

65

Ejemplo 92: Ácido 3-({2H,3H,6H,7H,8H,9H-nafto[1,2-b]furan-6-ilmetil}amino)piridina-4-carboxílico

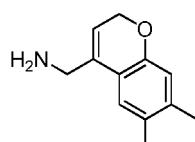
5



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 81 % de la Preparación 92f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,65-1,84 (4H, m), 2,44-2,50 (1H, m), 2,50-2,61 (1H, m), 3,05-3,14 (3H, m), 3,41-3,56 (2H, m), 4,99 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 325; Encontrado, 325.

Preparación 93a: Clorhidrato de (6,7-dimetil-2H-cromen-4-il)metanamina,

15

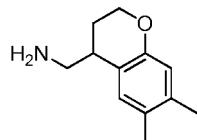


20

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26 % a partir de 6,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,55 (2H, br s), 1,81-1,99 (2H, m), 2,09 (6H, s), 2,54-2,60 (2H, m), 2,81-2,88 (1H, m), 3,96-4,07 (2H, m), 6,50 (1H, s), 6,90 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$, 190; Encontrado 190.

Preparación 93b: (6,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-yl)metanamina

30



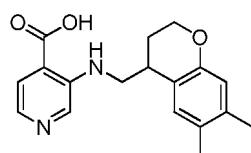
35

El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 93a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,55 (2H, br s), 1,81-1,99 (2H, m), 2,09 (6H, s), 2,54-2,60 (2H, m), 2,81-2,88 (1H, m), 3,96-4,07 (2H, m), 6,50 (1H, s), 6,90 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$, 192; Encontrado 192.

40

Ejemplo 93: Ácido 3-{{(6,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico

45

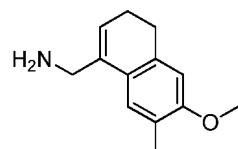


50

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 21 % de la Preparación 93b de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 13. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,81-1,99 (2H, m), 2,11(3H, s), 2,12 (3H, s), 3,02-3,06 (1H, m), 3,43-3,67 (2H, m), 4,06-4,17 (2H, m), 6,56 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,69 (1H, br s), 7,85 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,42 (s, 1H), 13,38 (1H, br s). [M+H] Calculado para $C_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 313; Encontrado 313.

Preparación 94a: Clorhidrato de (6-metoxi-7-metil-3,4-dihidronaftalen-1-il)metanamina,

60

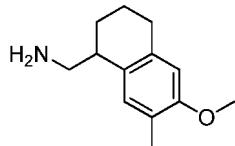


65

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 56 % a partir de 6-metoxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₃H₁₇NO, 204; Encontrado 204.

- 5 Preparación 94b: (6-metoxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina

10



- 15 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 94a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): □□1,65-1,85 (6H, m), 2,17 (3H, s), 2,69-2,75 (3H, m), 2,84-2,97 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,53 (1H, s), 6,95 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₃H₁₉NO, 206; Encontrado 206.

- 20 Preparación 94c: 3-{[(6-metoxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil] amino}piridina-4-carboxilato de metilo

25

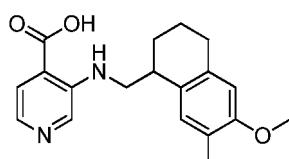


30

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 66 % de la Preparación 94b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,76-1,92 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,74-2,79 (2H, m), 3,06-3,10 (1H, m), 3,34-3,41 (1H, m), 3,52-3,59 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,56 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,58 (1H, br s), 7,63 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,90 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₀H₂₄N₂O₃, 341; Encontrado 341.

Ejemplo 94: Ácido 3-{[(6-metoxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil] amino }piridina-4-carboxílico

40

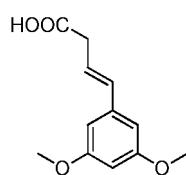


45

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 63 % de la Preparación 94c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□1,62-1,81 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,66-2,71 (2H, m), 2,97-3,01 (1H, m), 3,35-3,42 (1H, m), 3,50-3,56 (1H, m), 3,73 (3H, s), 6,61 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,71 (1H, br s), 7,83 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₉H₂₂N₂O₃, 327; Encontrado 327.

Preparación 95a: Ácido 4-(3,5-dimetoxifenil)but-3-enoico

55



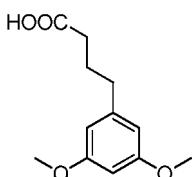
60

A una solución de (2-carboxietil) trifenilfosfonio (13,7 g, 33 mmol) en THF seco (50 mL) se añadió NaHMDS (33 mL, 66 mmol) gota a gota a -20 °C bajo N₂ y la reacción se agitó durante 20 min. La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió 3,5-dimetoxibenzaldehído (5,0 g, 30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba a TA. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó a pH=2 con

una solución diluida de HCl y se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentró para dar 2,54 g (38 %) del compuesto del título como una goma de naranja. [M+H] Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$, 223; Encontrado, 223.

5 Preparación 95b: Ácido 4-(3,5-dimetoxifenil)butanoico

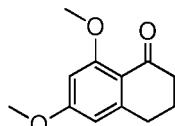
10



- 15 A una solución de la Preparación 95a (2,54 g, 11,4 mmol) en MeOH (25 mL) y HCl conc. (tres gotas) bajo N_2 se añadió Pd/C al 10 % (0,5 g) a TA. La suspensión se agitó durante 3 h a 50 psi de H_2 . La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar 2,27 g (88 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. [M+H] Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$, 225; Encontrado, 225.

20 Preparación 95c: 6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

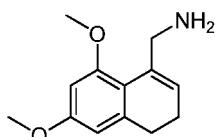
25



- 30 La mezcla de la Preparación 95b (2,27 g, 10 mmol) y PPA (30 g) se calentó a 95 °C durante 30 min. La goma se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 1,2 g (57 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón claro. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1,96 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 2,51 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,85 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,81 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,38 (2H, d, $J = 2,4$ Hz). [M+H] Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 207; Encontrado, 207.

35 Preparación 95d: Clorhidrato de (6,8-dimetoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)metanamina,

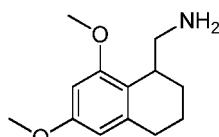
40



- 45 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 46 % de la Preparación 95c de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 220; Encontrado, 220.

Preparación 95e: (6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina

50



55

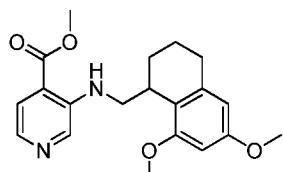
- El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 87 % de la Preparación 95d de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 222; Encontrado, 222.

Preparación 95f: 3-{[(6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)methyl] amino}piridina-4-carboxilato de metilo

60

65

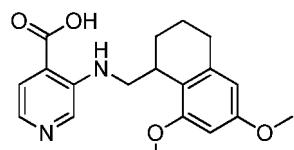
5



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 38 % de la Preparación 95e de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₀H₂₄N₂O₄, 357; Encontrado, 357.

Ejemplo 95: Ácido 3-1[(6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-i)metil]amino)piridina-4-carboxílico

15

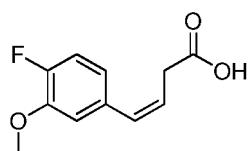


20

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 46 % de la Preparación 95f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,51-1,57 (1H, m), 1,63-1,67 (1H, m), 1,81-1,93 (2H, m), 2,61-2,75 (2H, m), 3,14-3,24 (2H, m), 3,47 (1H, d, *J* = 10,8 Hz), 3,70 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,28 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 6,39 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,53 (1H, s). [M+H]
Calculado para C₁₉H₂₂N₂O₄, 343; Encontrado, 343.

Preparación 96a: Ácido 4-(4-fluoro-3-metoxifenil)but-3-enoico

30

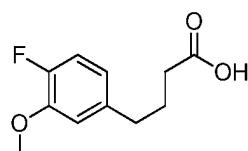


35

A una solución de bromuro de (2-carboxietil)trifenilfosfonio (14,8 g, 35,7 mmol) en THF (40 mL) se añadió NaHMDS (35,8 mL, 71,5 mmol) a -20 °C y la reacción se agitó durante 20 min. Se añadió 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (5,0 g, 32,5 mmol) a la reacción a -78 °C y la reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba a TA. La reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 3 30 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentró para dar 6,0 g (88 %) del compuesto del título en bruto como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₁₁H₁₁FO₃, 211; Encontrado, 211.

Preparación 96b: Ácido 4-(4-fluoro-3-metoxifenil)butanoico

45

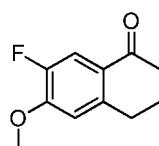


50

A una solución de la Preparación 96a (6,0 g, 28,6 mmol) en MeOH (30 mL) bajo N₂ se añadió Pd/C al 10 % (1,2 g) y la mezcla se agitó a TA durante la noche a 50 psi de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar 5,8 g (96 %) del compuesto del título en bruto como un sólido blanquecino. [M+H] Calculado para C₁₁H₁₃FO₃, 213; Encontrado, 213.

Preparación n 96c: 7-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

60



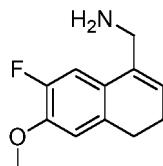
65

Se añadió PPA (30 g) con la Preparación 96b (5,8 g, 27,4 mmol) a TA y la reacción se agitó a 95 °C durante 0,5 h. La solución se vertió en agua (50 mL) a TA y se extrajo con EtOAc (3350 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1) dio 3,1 g (58 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,09–2,16 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,91 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,94 (3H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 11,6 Hz). [M+H] Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_2$, 195; Encontrado, 195.

Preparación 96d: Clorhidrato de (7-fluoro-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)metanamina,

10

15



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 83 % de la Preparación 96c de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}$, 208; Encontrado, 208.

Preparación 96e: (7-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina

25

30



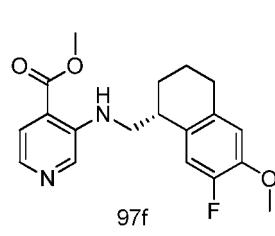
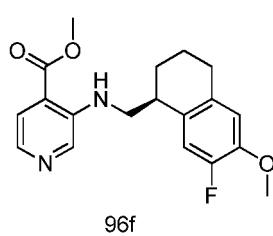
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 96d de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FNO}$, 210; Encontrado, 210.

35

Preparación 96f: 3-({[(1S)-7-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metil } amino)piridina-4-carboxilato de metilo, y

Preparación 97f: 3-({[(1R)-7-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metil } amino)piridina-4-carboxilato de metilo

45



50

El racemato de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 25 % de la Preparación 96e de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$, 345; Encontrado, 345.

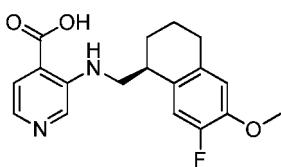
La separación por HPLC quirial (Columna: Chiralcel: IA 5um 4,6*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio un rendimiento del 40 % de preparación. 96f (7,937 min) y 37 % de la Preparación 97f (10,383 min), cada uno como un aceite incoloro.

Ejemplo 96: Ácido 3-({[(1S)-7-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metil } amino)piridina-4-carboxílico

60

65

5

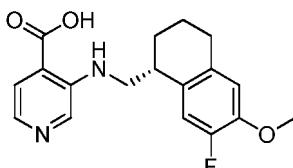


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65 % de la Preparación 96f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,63-1,84 (4H, m), 2,64-2,74 (2H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,38-3,44 (1H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 3,79 (3H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$, 331; Encontrado, 331.

Ejemplo 97: Ácido 3-((1R)-7-fluoro-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methyl)amino)piridina-4-carboxílico

15

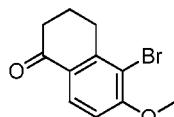
20



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 64 % de la Preparación 97f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,63-1,86 (4H, m), 2,63-2,74 (2H, m), 3,01-3,04 (1H, m), 3,39-3,43 (1H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 3,79 (3H, s), 6,86 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,17 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$, 331; Encontrado, 331.

Preparación 98a: 5-bromo-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ona

35

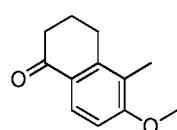


A una suspensión de 6-methoxy-1-tetralona (2,0 g, 11,4 mmol) y NBS (2,0 g, 11,4 mmol) en H_2O (30 mL) se añadió H_2SO_4 (1,2 mL, 22,7 mmol) a TA. La reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró. La purificación por prep-HPLC dio 1,2 g (41 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): □□2,13-2,18 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,03 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,97 (3H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,8 Hz). [M+H] Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$, 255, 257; Encontrado, 255, 257.

Preparación 98b: 6-methoxy-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ona

45

50

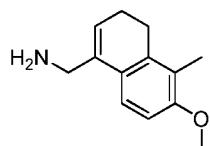


A una suspensión de la Preparación 98a (100 mg, 0,39 mmol), metiltrifluoroborato de potasio (48 mg, 0,39 mmol) y Cs_2CO_3 (381 mg, 1,2 mmol) en H_2O (2 mL) y DMF (18 mL) se añadió Pd(dppf) Cl_2 DCM (32 mg, 0,04 mmol) a TA bajo N_2 . La reacción se agitó a 120 °C durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. La purificación mediante chromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 15:1) dio 40 mg (54 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. [M+H] Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 191; Encontrado, 191.

Preparación 98c: (6-methoxy-5-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methanamine, hydrochloride

60

65



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 42 % de la Preparación 98b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C₁₃H₁₇NO, 204; Encontrado, 204.

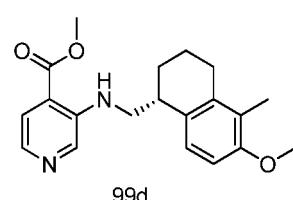
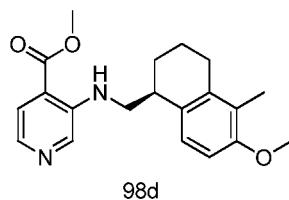
10 Preparación 98d: (6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina



20 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 98c de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C₁₃H₁₉NO, 206; Encontrado, 206.

Preparación 98d: 3-({[(1S)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metil } amino)piridina-4- carboxilato de metilo, y

25 Preparación 99d: 3-({[(1R)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metil } amino)piridina-4- carboxilato de metilo



35 El racemato de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 43 % de la Preparación 99c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₁FN₂O₃, 345; Encontrado, 345.

40 La separación por HPLC quiral (columna: Chiralcel: OJ-H 5um 4,6*250 mm, fase móvil: CO₂:MeOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 40 % de rendimiento de la Preparación 99d (2,17 min) y 28 % de la Preparación 98d (3,10 min), cada uno como un aceite amarillo.

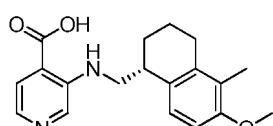
Ejemplo 98: Ácido 3-({[(1S)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metil}amino)piridina-4-carboxílico



50

55 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 63 % de la Preparación 98d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,70-1,77 (3H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,03 (3H, s), 2,52-2,56 (1H, m), 2,63-2,67 (1H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,40-3,45 (1H, m), 3,50-3,55 (1H, m), 3,74 (3H, s), 6,78 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,12 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,36 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₉H₂₂N₂O₃, 327; Encontrado, 327.

Ejemplo 99: Ácido 3-({[(1R)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



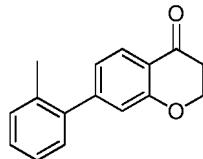
65

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 93 % de la Preparación 99d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,70-1,77 (3H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,03 (3H, s), 2,52-2,56 (1H, m), 2,63-2,67 (1H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,40-3,45 (1H, m), 3,50-3,55 (1H, m), 3,74 (3H, s), 6,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,36 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 327; Encontrado, 327.

5

Preparación 100a: 7-(2-metilfenyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-one

10



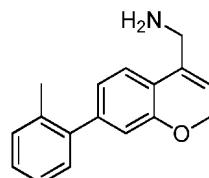
15

A una solución de 7-bromo-4-cromanona (2,0 g, 8,8 mmol) en dioxano (30 mL) se añadió ácido 2-metilfenilborónico (1,8 g, 13,2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,5 g, 0,44 mmol) y Na₂CO₃ (2,8 g, 26,4 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar 2,1 g (cuantitativo) del compuesto del título como un sólido blanquecino. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): □2,29 (s, 3H), 2,85 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,59 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19-7,32 (m, 4H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 239; Encontrado, 239.

20

Preparación 100b: Clorhidrato de [7-(2-metilfenil)-2H-cromen-4-il]metanamina,

25



30

El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 47 % de la Preparación 100a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$, 252; Encontrado, 252.

35

Preparación 100c: [7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina

40



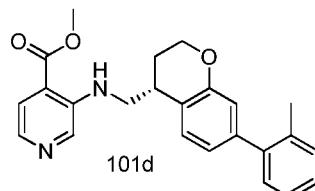
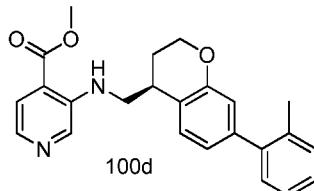
45

El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 100b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$, 254; Encontrado, 254.

50 Preparación 100d: 3-({[(4S)-7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4- carboxilato de metilo; y

55 Preparación 101d: 3-({[(4R)-7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il] metil } amino)piridina-4- carboxilato de metilo

60

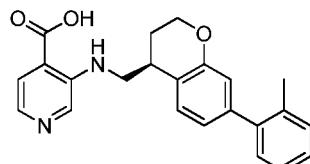


65

El racemato (440 mg) de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 25 % de la Preparación 100c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₃, 389; Encontrado, 389.

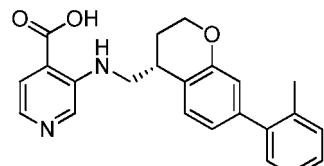
5 La separación por HPLC quiral (columna: Chiralcel: IC 5 um 4,6*250 mm, fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 179 mg (41 %) de la Preparación 100d (7,49 min) y 189 mg (43 %) de la Preparación 101d (8,82 min), cada uno como un aceite incoloro.

10 Ejemplo 100: Ácido 3-({(4S)-7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il} metil} amino)piridina-4-carboxílico



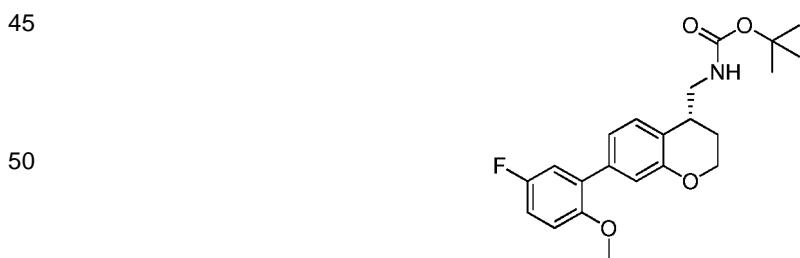
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80 % de la Preparación 100d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,88-1,96 (m, 1H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 4,17-4,28 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,16-7,17 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₂N₂O₃, 375; Encontrado, 375.

25 Ejemplo 101: Ácido 3-({(4R)-7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il} metil)amino)piridina-4-carboxílico



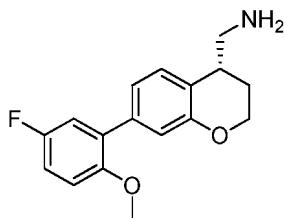
35 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 74 % de la Preparación 101d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,88-1,96 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 3,17-3,22 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 4,17-4,29 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₂N₂O₃, 375; Encontrado, 375.

Preparación 102a: N-[(4R)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metilcarbamato de *tert*-butilo



55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80 % a partir de ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico y Preparación de 18d de acuerdo con los procedimientos de la Preparación 43a. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₆FNO₄, 388; Encontrado, 388.

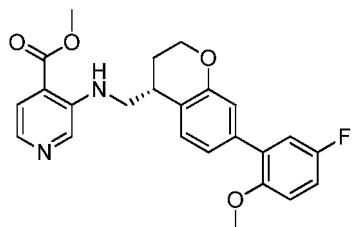
60 Preparación 102b: [(4R)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina



10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % de la Preparación 102a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₈FNO₂, 288; Encontrado, 288.

Preparación 102c: 3-((4R)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il) metil } amino)piridina-4-carboxilato de metilo

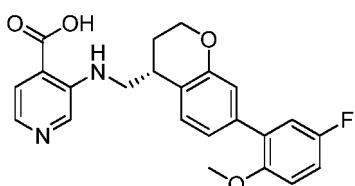
15



25 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 56 % de la Preparación 102b de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₃FN₂O₄, 423; Encontrado, 423.

30 Ejemplo 102: Ácido 3-((4R)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il) metil } amino)piridina-4-carboxílico

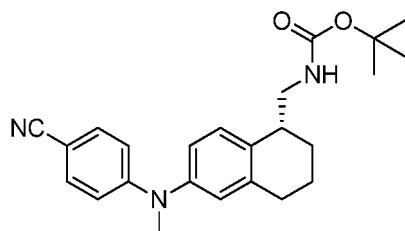
35



40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % de la Preparación 102c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,90-1,94 (1H, m), 2,00-2,04 (1H, m), 3,15-3,19 (1H, m), 3,51-3,56 (1H, m), 3,72-3,76 (4H, m), 4,19-4,25 (2H, m), 6,91 (1H, s), 6,97 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,07-7,17 (3H, m), 7,35 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,59 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,86 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 8,44 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁FN₂O₄, 409; Encontrado, 409.

45 Preparación 103a: N-[(1R)-6-[(4-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}carbamato de terc-butilo

50

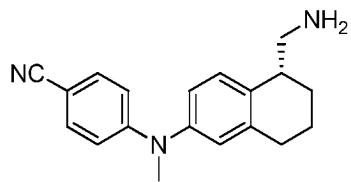


55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 47 % a partir de la Preparación 6D y 4-ciano-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₉N₃O₂, 392; Encontrado 392.

60

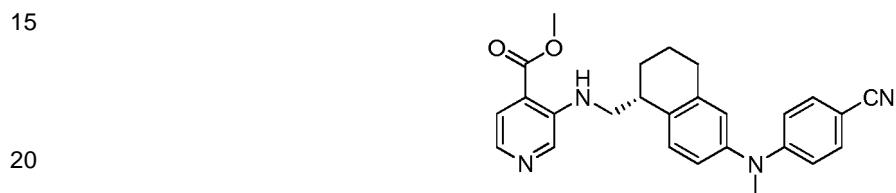
Preparación 103b: 4-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il](metil)amino)benzonitrilo

65



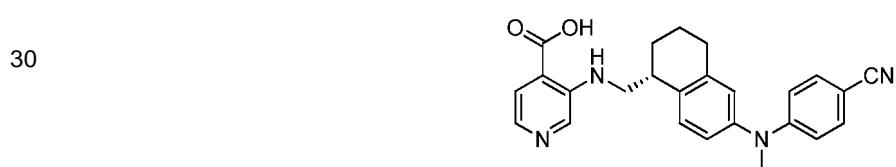
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95 % a partir de la Preparación 103a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₁N₃, 292; Encontrado, 292.

Preparación 103c: 3-((1R)-6-[(4-cianofenil)(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 68 % a partir de la Preparación 103b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₆N₄O₂, 427; Encontrado, 427.

25 Ejemplo 103: Ácido 3-((1R)-6-[(4-cianofenil)(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 48 % a partir de la Preparación 103c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □ 1,62-1,87 (4H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 3,05-3,11 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,45-3,51 (1H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,72 (1H, br s), 7,84 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,37 (1H, s), 13,37 (1H, br s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₄N₄O₂, 436; Encontrado, 413.

Preparación 104a: N-[(4R)-7-[(2,4-difluorofenil)(methyl)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]carbamato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 29 % a partir de la Preparación 18d y 2,4-difluoro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₆F₂N₂O₃, 405; Encontrado 405.

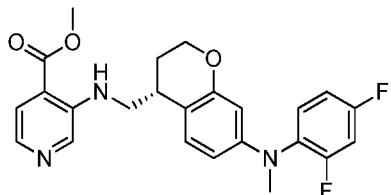
55 Preparación 104b: (4R)-4-(aminometil)-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 78 % a partir de la Preparación 104a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₈F₂N₂O, 305; Encontrado, 305.

- 5 Preparación 104c: 3-({[(4R)-7-[(2,4-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

10

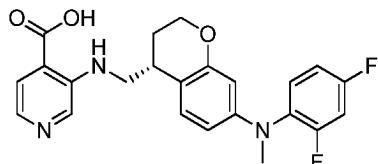


15

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 70 % a partir de la Preparación 104b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₁F₂N₃O₃, 440; Encontrado, 440.

- 20 Ejemplo 104: Ácido 3-({[(4R)-7-[(2,4-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

25



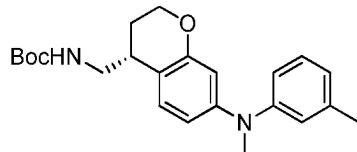
30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 34 % a partir de la Preparación 104 C de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): □□ 1,84-1,86 (1H, m), 1,93-1,95 (1H, m), 2,99-3,03 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,42-3,46 (1H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 4,08-4,15 (2H, m), 6,00 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,14 (1H, d, *J* = 6,3 Hz), 7,07-7,16 (2H, m), 7,31-7,40 (2H, m), 7,55 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁F₂N₃O₃, 426; Encontrado, 426.

35

Preparación 105a: N-[(4R)-7-[metil(3-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]carbamato de terc-butilo

40



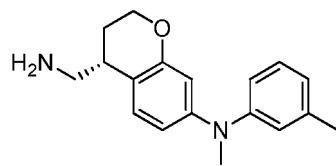
45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 33 % a partir de la Preparación 18d y 3-metil-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₃H₃₀N₂O₃, 383; Encontrado 383.

50

Preparación 105b: (4R)-4-(aminometil)-N-metil-N-(3-etilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina

55

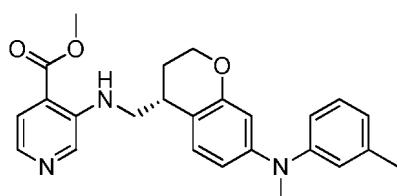


60

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 93 % a partir de la Preparación 105a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₂N₂O, 283; Encontrado, 283.

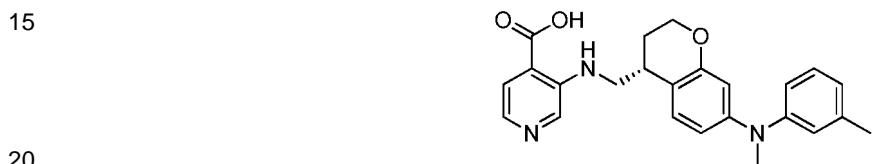
65

Preparación 105c: 3-({[(4R)-7-[metil(3-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato



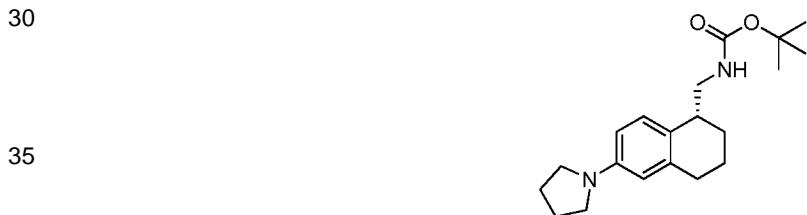
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 77 % a partir de la Preparación 105b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Encontrado, 418.

Ejemplo 105: Ácido 3-((4R)-7-[methyl(3-methylfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 39 % a partir de la Preparación 105c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ 1,86-1,87 (1H, m), 1,96-1,98 (1H, m), 2,25 (3H, s), 3,04-3,07 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,43-3,50 (1H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 4,11-4,18 (2H, m), 6,33 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 6,46 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 6,76-6,83 (3H, m), 7,13-7,18 (2H, m), 7,57 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,40 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Encontrado, 404.

Preparación 106a: N-[(1*R*)-6-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]carbamato de terc-butilo



40 A una suspensión a partir de la Preparación 6d (200 mg, 0,59 mmol), pirrolidina (84 mg, 1,18 mmol), JohnPhos (27 mg, 0,09 mmol) y *t*-BuONa (57 mg, 0,59 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió Pd₂dba₃ (55 mg, 0,06 mmol) bajo N₂ y la reacción se mantuvo a refluo durante 3 h. La reacción se filtró y se concentró. La purificación por HPLC dio 144 mg (73 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₀H₃₀N₂O₂, 331; Encontrado, 331.

45 Preparación 106b: [(1*R*)-6-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



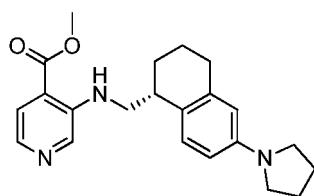
55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95 % a partir de la Preparación 106a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₅H₂₂N₂, 231; Encontrado, 231.

Preparación 106c: 3-((1*R*)-6-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

60

65

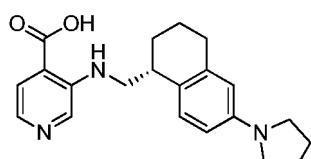
5



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 19 % a partir de la Preparación 106b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₇N₃O₂, 366; Encontrado, 366.

Ejemplo 106: Ácido 3-((1R)-6-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)metil}amino)piridina-4-carboxílico

15

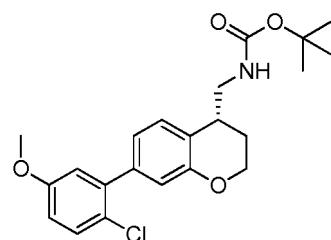


20

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 15 % a partir de la Preparación 106c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.¹H NMR (300 MHz, DMSO- *d*₆): □□ 1,61-1,62 (1H, m), 1,74-1,78 (3H, m), 1,89-1,94 (4H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,95-2,97 (1H, m), 3,14-3,20 (2H, m), 3,25-3,35 (2H, m), 3,38-3,49 (2H, m), 6,23 (1H, s), 6,34 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 7,07 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,55-7,56 (1H, d, *J* = 4,5 Hz), 7,77-7,78 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,23 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₁H₂₅N₃O₂, 352; Encontrado, 352.

Preparación 107a: N-[(4R)-7-(2-cloro-5-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]carbamato de terc-butilo

30

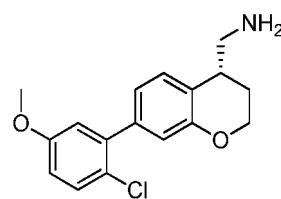


35

El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 68 % a partir de 2-cloro-5-metoxifenilborónico y Preparación de 18d de acuerdo con los procedimientos a partir de la Preparación 43a. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₆CINO₄, 404; Encontrado, 404.

Preparación 107b: [(4R)-7-(2-cloro-5-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina

45



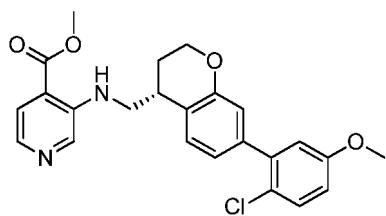
50

El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 79 % a partir de la Preparación 107a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₈CINO₂, 304; Encontrado, 304.

Preparación 107c: 3-((1R)-6-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

60

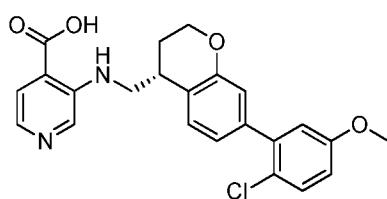
65



10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 48 % a partir de la Preparación 107b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₃CIN₂O₄, 439; Encontrado, 439.

Ejemplo 107: Ácido 3-((4R)-7-(2-cloro-5-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4-carboxílico

15

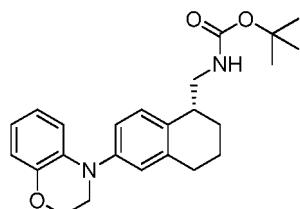


25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 84 % a partir de la Preparación 107 C de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): □□ 1,90-1,95 (1H, m), 2,02-2,06 (1H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 3,74-3,79 (4H, m), 4,19-4,28 (2H, m), 6,84 (1H, s), 6,90-6,97 (3H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 7,60 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,87 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,47 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁CIN₂O₄, 425; Encontrado, 425.

30

Preparación 108a: N-[(1*R*)-6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metilcarbamato de terc-butilo

35



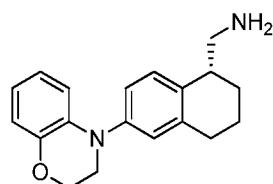
40

El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 58 % a partir de la Preparación 6D y 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9A. [M+H] Calculado para C₂₄H₃₀N₂O₃, 395; Encontrado, 395.

45

Preparación 108b: [(1*R*)-6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina

50



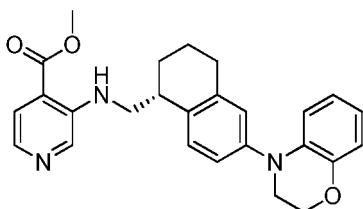
55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 93 % a partir de la Preparación 108a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₂N₂O, 295; Encontrado, 295.

60

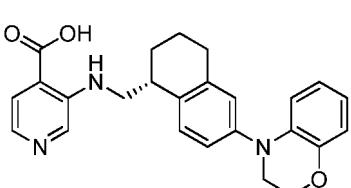
Preparación 108c: 3-((1*R*)-6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxilato de metilo

65



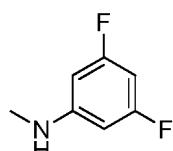
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55 % a partir de la Preparación 108b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₇N₃O₃, 430; Encontrado, 430.

Ejemplo 108: Ácido il)methylamino)piridina-4-carboxílico



20 25 El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 86 % a partir de la Preparación 108c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,65-1,70 (1H, m), 1,79-1,85 (3H, m), 2,69-2,73 (2H, m), 3,08-3,11 (1H, m), 3,43-3,49 (1H, m), 3,58-3,65 (3H, m), 4,22 (2H, t, *J* = 4,0 Hz), 6,67-6,71 (2H, m), 6,76-6,81 (2H, m), 6,97-7,01 (2H, m), 7,31 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₅N₃O₃, 416; Encontrado, 416.

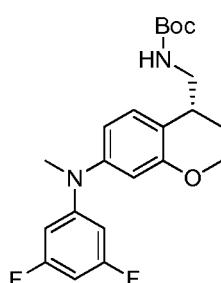
Preparación 109a: 3,5-difluoro-N-metilanilina



35 Una solución de 3,5-difluoroanilina (5,0 g, 38,7 mmol) en HCOOH (15 mL) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se vertió en agua helada y se agitó durante 0,5 h. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 4,8 g (79 %) de N-(3,5-difluorofenil)formamida bruta.

40 45 A la solución de LiAlH₄ (3,0 g, 78,9 mmol) en THF seco (50 mL) se le añadió una solución de N-(3,5-difluorofenil)formamida (4,8 g, 30,6 mmol) en THF seco (50 mL) a TA La mezcla se agitó durante la noche y después se inactivó con la adición de agua (3,0 mL), NaOH acuoso al 10 % (3,0 mL) y agua (9,0 mL). La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 3,8 g (86 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón pálido.

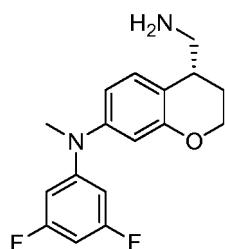
50 Preparación 109b: N-[(4R)-7-[(3,5-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]carbamato de terc-butilo



60 65 El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 74 % a partir de la Preparación 18d y 109a Preparación de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₆F₂N₂O₃, 405; Encontrado 405.

Preparación 109c: (4R)-4-(aminometil)-N-(3,5-difluorofenil)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina

5



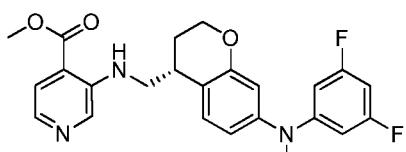
10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 94 % a partir de la Preparación 109b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$, 305; Encontrado, 305.

15

Preparación 109d: 3-({[(4R)-7-[(3,5-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato

20

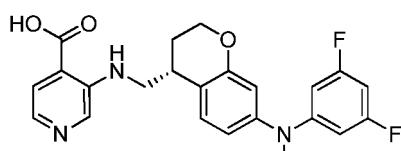


25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 38 % a partir de la Preparación 109 C de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$, 440; Encontrado, 440.

Ejemplo 109: Ácido 3-({[(4R)-7-[(3,5-difluorofenil)(metil) amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

30



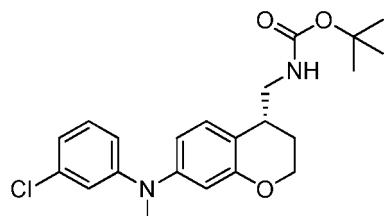
35

El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 86 % a partir de la Preparación 109 C de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,88-1,92 (1H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 3,12-3,18 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,51-3,56 (1H, m), 3,71-3,75 (1H, m), 4,15-4,27 (2H, m), 6,34-6,37 (2H, m), 6,45-6,50 (1H, m), 6,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$, 426; Encontrado, 426.

45

Preparación 110a: N-{{(4R)-7-[(3-clorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil}carbamato de terc-butilo

50



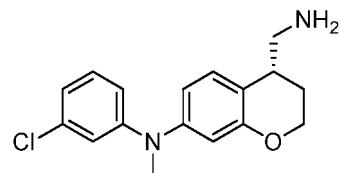
55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 37 % a partir de la Preparación 18d y 3-cloro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3$, 403; Encontrado 403.

60

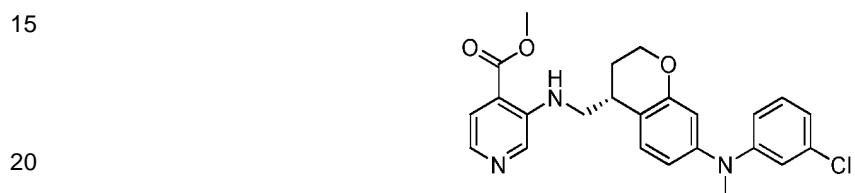
Preparación 110b: (4R)-4-(aminometil)-N-(3-clorofenil)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina

65



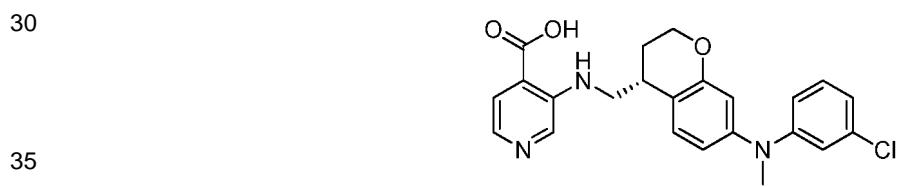
10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 79 % a partir de la Preparación 110a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₉ClN₂O, 303; Encontrado, 303.

Preparación 110c: 3-((4R)-7-[(3-chlorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxilato



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % a partir de la Preparación 110b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄ClN₃O₃, 438; Encontrado, 438.

Ejemplo 110: Ácido 3-((4R)-7-[(3-chlorofenil)(methyl)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico



40 El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 82 % a partir de la Preparación 110c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,86-1,90 (1H, m), 1,98-2,02 (1H, m), 3,10-3,14 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,48-3,54 (1H, m), 3,68-3,73 (1H, m), 4,16-4,24 (2H, m), 6,52 (1H, s), 6,62-6,64 (1H, m), 6,79-6,85 (3H, m), 7,21 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,85 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₂ClN₃O₃, 424; Encontrado, 424.

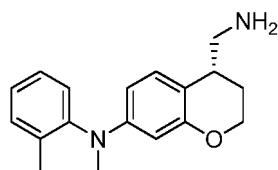
45 Preparación 111a: N-((4R)-7-[metil(2-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylcarbamato de terc-butilo



55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 27 % a partir de la Preparación 18d y N,2-dimetilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9A. [M+H] Calculado para C₂₃H₃₀N₂O₃, 383; Encontrado 383.

60 Preparación 111b: (4R)-4-(aminometil)-N-metil-N-(2-etilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina

5

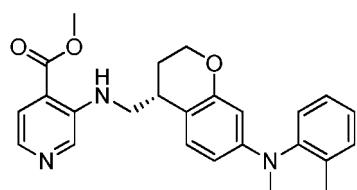


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 96 % a partir de la Preparación 111a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₂N₂O, 283; Encontrado, 283.

Preparación 111c: 3-((4R)-7-[metil(2-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

15

20

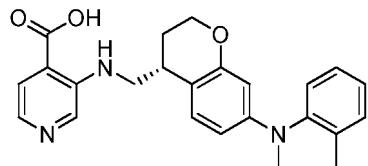


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 11 % a partir de la Preparación 111b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Encontrado, 418.

Ejemplo 111: Ácido 3-((4R)-7-[metil(2-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

30

35

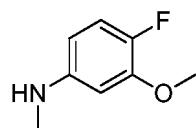


El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 58 % a partir de la Preparación 111c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,83-1,93 (1H, m), 1,94-1,96 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,97-3,01 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,37-3,45 (1H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,84 (1H, s), 5,98-6,00 (1H, m), 7,04 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,09-7,11 (1H, m), 7,18-7,32 (3 H, m), 7,56 (1H, t, *J* = 5,2 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Encontrado, 404.

Preparación 112a: 4-fluoro-3-metoxi-N-metilanilina

45

50



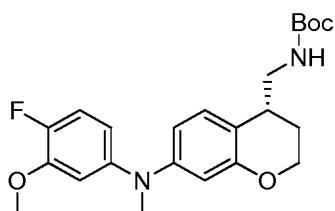
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 75 % a partir de 4-fluoro-3-metoxi-anilina de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 109a.

Preparación 112b: N-[(4R)-7-[(4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il] metil]carbamato de terc-butilo

60

65

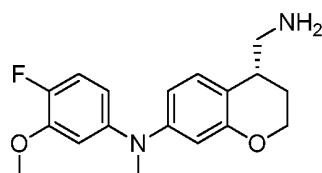
5



- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 49 % a partir de la Preparación 18d y Preparación 112a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₉FN₂O₄, 417; Encontrado 417.

15 Preparación 112c: (4R)-4-(aminometil)-N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina

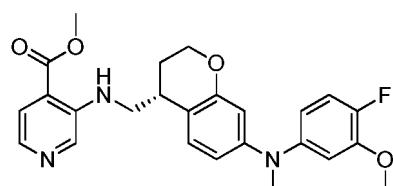
20



- 25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 94 % a partir de la Preparación 112b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₁FN₂O₂, 317 encontrado, 317.

30 Preparación 112d: 3-({[(4R)-7-[(4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

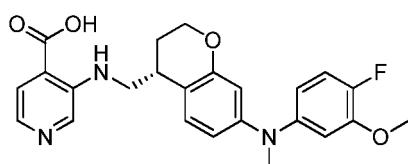
35



- 40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 66 % a partir de la Preparación 112c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₆FN₃O₄, 450; Encontrado, 450.

45 Ejemplo 112: Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

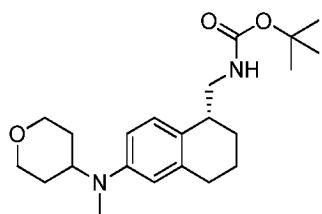
50



- 55 El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 78 % a partir de la Preparación 112d de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,82-1,87 (1H, m), 1,91-2,00 (1H, m), 3,03-3,07 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,43-3,50 (1H, m), 3,61-3,68 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,08-4,18 (2H, m), 6,27 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,41 (1H, dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 6,54-6,58 (1H, m), 6,82-6,85 (1H, m), 7,09-7,16 (2H, m), 7,56 (1H, d *J* = 5,2 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,39 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄FN₃O₄, 438; Encontrado, 438.

- 60 Preparación 113a: N-[(1*R*)-6-[metil(oxan-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]carbamato de terc-butilo

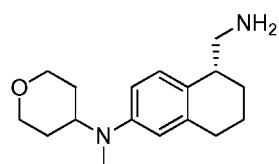
65



A una solución de la Preparación 6d (400 mg, 1,18 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió N-metiloxan-4-amina (270 mg, 2,36 mmol), Cs₂CO₃ (770 mg, 2,36 mmol), BINAP (38 mg, 0,06 mmol) y Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 100 °C bajo N₂. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó por HPLC para dar 70 mg (15 %) del compuesto del título como una goma amarilla. [M+H] Calculado para C₂₂H₃₄N₂O₃,375; Encontrado, 375.

15

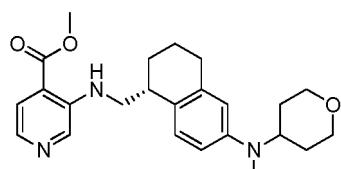
Preparación 113b: N-[5R]-5-(aminomethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-il]-N-metiloxan-4-amina



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 99 % a partir de la Preparación 113a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₇H₂₆N₂O,275 encontrado, 275.

30

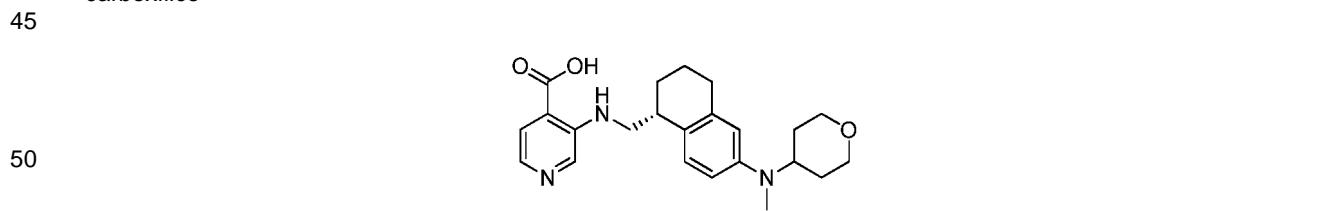
Preparación 113c: 3-({[(1R)-6-[metil(oxan-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



40

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 26 % a partir de la Preparación 113b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₄H₃₁N₃O₃, 410; Encontrado, 410.

Ejemplo 113: Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(oxan-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

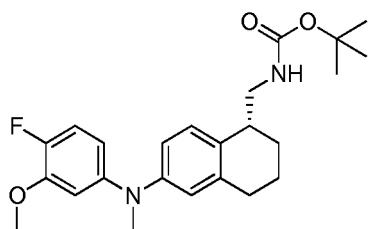


55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 10 % a partir de la Preparación 113c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ1,61-1,68 (3H, m), 1,83-2,06 (6H, m), 2,87-2,94 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,34-3,44 (2H, m), 3,62-3,65 (2H, m), 3,81-3,90 (1H, m), 4,01-4,06 (2H, m), 7,28-7,30 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,89-7,91 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 1,8 Hz). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₉N₃O₃, 396; Encontrado, 396.

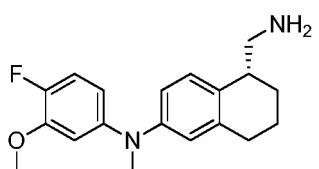
60

Preparación 114a: N-[(1R)-6-[(4-fioro-3-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]carbamato de terc-butilo



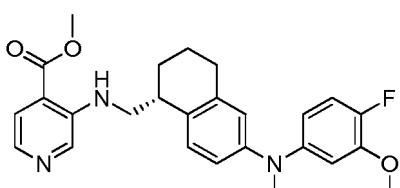
10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 41 % a partir de la Preparación 6D y 112a Preparación de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₄H₃₁FN₂O₃, 415; Encontrado 415.

15 Preparación 114b: (5R)-5-(aminometil)-N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



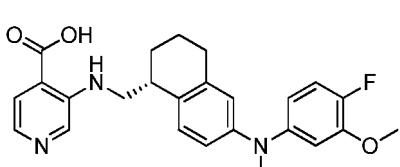
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 85 % a partir de la Preparación 114a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₃FN₂O, 315; Encontrado, 315.

Preparación 114c: 3-({[(1R)-6-[(4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]methyl}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



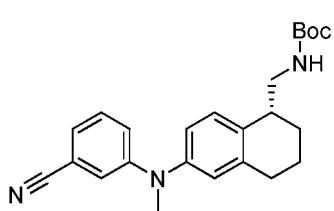
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 62 % a partir de la Preparación 114b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₈FN₃O₃, 450; Encontrado, 450.

40 Ejemplo 114: Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]methyl}amino)piridina-4-carboxílico



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98 % a partir de la Preparación 114c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,64-1,84 (4H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,38-3,45 (1H, m), 3,54-3,58 (1H, m), 3,76 (3H, s), 6,46-6,50 (1H, m), 6,70-6,78 (3H, m), 7,06-7,11 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₆FN₃O₃, 436; Encontrado, 436.

55 Preparación 115a: N-{[(1R)-6-[(3-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]methyl}carbamato de terc-butilo



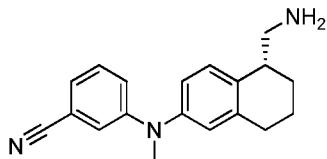
65

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 36 % a partir de la Preparación 6e y 3-ciano-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9A. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₉N₃O₂, 392; Encontrado 392.

5

Preparación 115b: 3-{{(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il}(metil)amino}benzonitrilo

10

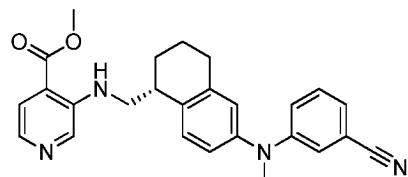


15

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 97 % a partir de la Preparación 115a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₁N₃, 292; Encontrado, 292.

Preparación 115c: 3-{{(1R)-6-[(3-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

20

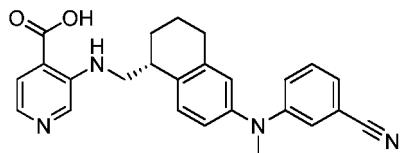


25

El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 69 % a partir de la Preparación 115b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₆N₄O₂, 427; Encontrado, 427.

Ejemplo 115: Ácido 3-{{(1R)-6-[(3-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino)piridina-4-carboxílico

35

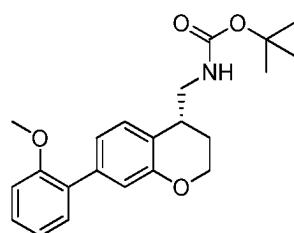


40

El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 76 % a partir de la Preparación 115c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 1,66-1,87 (4H, m), 2,72-2,74 (2H, m), 3,11-3,17 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,51-3,53 (1H, m), 3,62-3,65 (1H, m), 6,95-6,96 (2H, m), 7,02-7,04 (1H, m), 7,12-7,16 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,77 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,91 (1H, t, *J* = 5,6 Hz), 8,42 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₄N₄O₂, 413; Encontrado, 413.

Preparación 116a: N-{{(4R)-7-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil}carbamato de terc-butilo

50



55

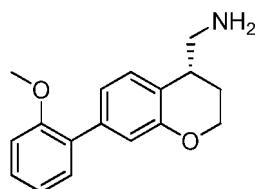
60

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 83 % a partir de ácido 2-metoxifenilborónico y la Preparación 18d de acuerdo con los procedimientos a partir de la Preparación 43a. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₇NO₄, 370; Encontrado, 370.

Preparación 116b: [(4R)-7-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina

65

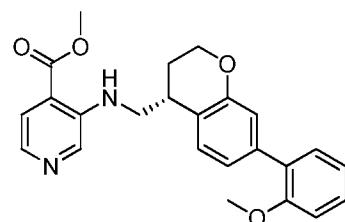
5



El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 116a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₉NO₂, 270; Encontrado, 270.

Preparación 116c: 3-((4R)-7-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxilato

15



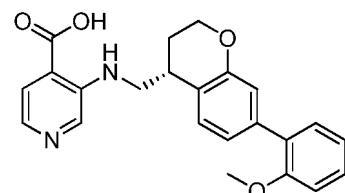
20

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 57 % a partir de la Preparación 116b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₄, 405; Encontrado, 405.

25

Ejemplo 116: Ácido 3-((4R)-7-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico

30

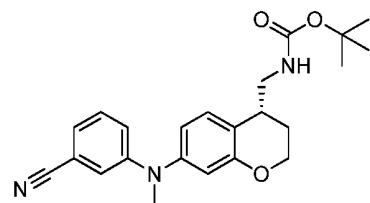


35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 75 % a partir de la Preparación 116c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,90-1,93 (1H, m), 2,00-2,05 (1H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,51-3,57 (1H, m), 3,72-3,76 (4H, m), 4,17-4,26 (2H, m), 6,87 (1H, s), 6,94-7,02 (2H, m), 7,09 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,58 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,86 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,45 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₂N₂O₄, 391; Encontrado, 391.

Preparación 117a: N-((4R)-7-[(3-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)carbamato de terc-butilo

45



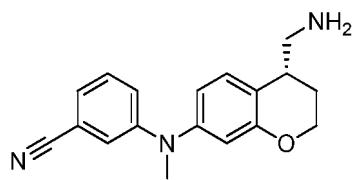
50

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55 % a partir de la Preparación 18d y 3-ciano-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₇N₃O₃, 394; Encontrado, 394.

Preparación 117b: 3-((4R)-4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)(metil)amino)benzonitrilo

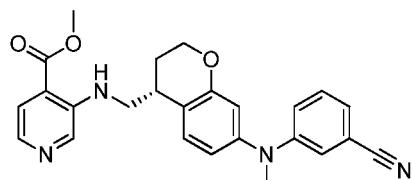
60

65



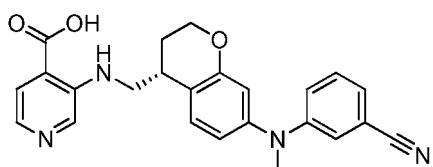
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 117a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₉N₃O, 294; Encontrado, 294.

10 Preparación 117c: 3-((4R)-7-[(3-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



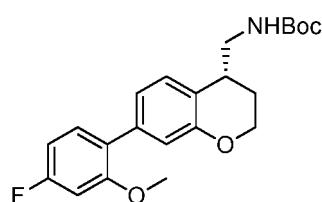
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 56 % a partir de la Preparación 117b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₄N₄O₃, 429; Encontrado, 429.

25 Ejemplo 117: Ácido 3-((4R)-7-[(3-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



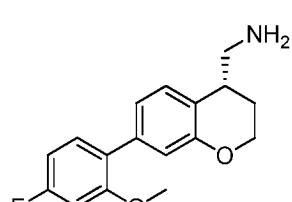
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 85 % a partir de la Preparación 117c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 1,88-1,98 (1H, m), 1,99-2,03 (1H, m), 3,11-3,15 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,49-3,54 (1H, m), 3,69-3,74 (1H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 6,57 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,65-6,68 (1H, m), 7,09-7,12 (1H, m), 7,18-7,20 (2H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 7,57 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₂N₄O₃, 415; Encontrado, 415.

40 Preparación 118a: N-((4R)-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il) carbamato de terc-butilo



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 60 % de Ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico y la Preparación 18d de acuerdo con los procedimientos a partir de la Preparación 43a. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₆FNO₄, 388; Encontrado, 388. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₆FNO₄, 388; Encontrado, 388.

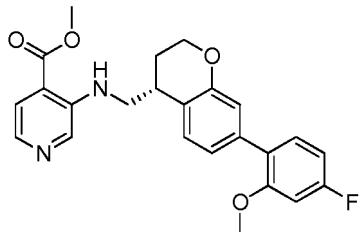
55 Preparación 118b: [(4R)-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina



65

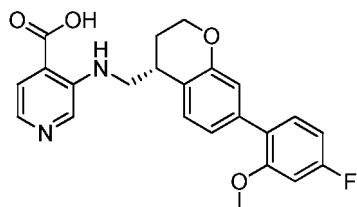
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95 % a partir de la Preparación 118a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₈FN₂O₄, 288; Encontrado, 288.

- 5 Preparación 118c: 3-({[(4R)-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



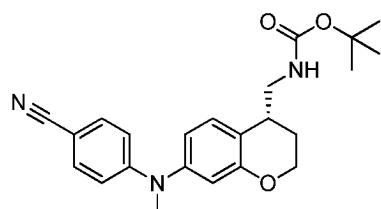
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 63 % a partir de la Preparación 118b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₃FN₂O₄, 423; Encontrado, 423.

- 20 Ejemplo 118: Ácido 3-({[(4R)-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



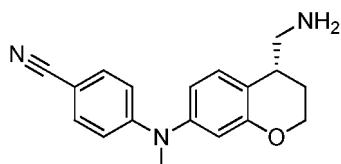
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 67 % a partir de la Preparación 118c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,91-2,03 (2H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,51-3,60 (1H, m), 3,72-3,77 (4H, m), 4,16-4,24 (2H, m), 6,80-6,85 (2H, m), 6,92 (1H, dd, *J* = 1,6, 7,8 Hz), 6,99 (1H, dd, *J* = 2,4, 11,2 Hz), 7,25-7,29 (1H, m), 3,34 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,87 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,45 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁FN₂O₄, 409; Encontrado, 409.

- 40 Preparación 119a: N-{{(4R)-7-[(4-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil}carbamato de terc-butilo



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 57 % a partir de la Preparación 18d y 4-ciano-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₇N₃O₃, 394; Encontrado, 394.

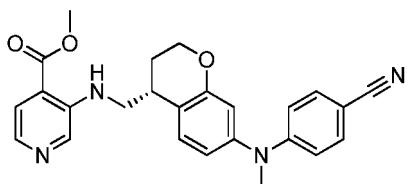
- 55 Preparación 119b: 4-{{(4R)-4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}metil}amino)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 119a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₉N₃O, 294; Encontrado, 294.

- 5 Preparación 119c: 3-({[(4R)-7-[(4-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

10

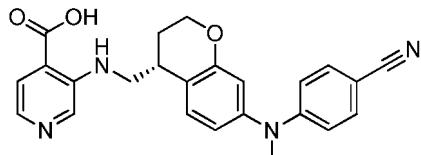


15

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % a partir de la Preparación 119b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₄N₄O₃, 429; Encontrado, 429.

- 20 Ejemplo 119: Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

25

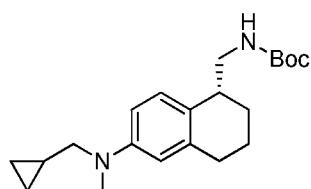


30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 88 % a partir de la Preparación 119c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,92-1,94 (1H, m), 2,01-2,04 (1H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,52-3,57 (1H, m), 3,72-3,76 (1H, m), 4,19-4,25 (2H, m), 6,67 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 6,73-6,79 (3H, m), 7,39 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,54-7,59 (3H, m), 7,86 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,43 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₂N₄O₃, 415; Encontrado, 415.

- 35 Preparación 120a: N-[(1*R*)-6-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]carbamato de terc-butilo

40

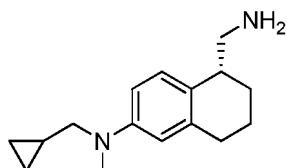


45

A una solución de la Preparación 6d (0,5 g, 1,47 mmol) en tolueno (10 mL) se le añadió clorhidrato de N-(ciclopropilmetil)-N-metilamina (0,36 g, 2,94 mmol), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,029 mmol), Xantphos (51 mg, 0,088 mmol) y Cs₂CO₃ (2,4 g, 7,35 mmol). La mezcla se calentó en un tubo sellado a 130 °C durante 4 h. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 9:1 a 4:1) para dar 48 mg (9 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para C₂₁H₃₂N₂O₂, 345; Encontrado, 345.

Preparación 120b: (5*R*)-5-(aminometil)-N-(ciclopropilmetil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina

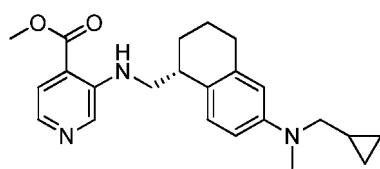
55



60

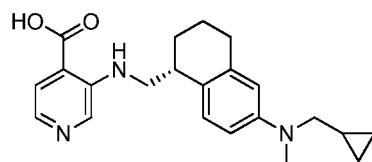
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 120a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₆H₂₄N₂, 245; Encontrado, 245.

- 65 Preparación 120c: 3-({[(1*R*)-6-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



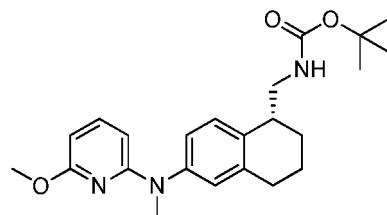
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 38 % a partir de la Preparación 120b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₉N₃O₂, 380; Encontrado, 380.

10 Ejemplo 120: Ácido 3-((1R)-6-[(cyclopropylmethyl)(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico



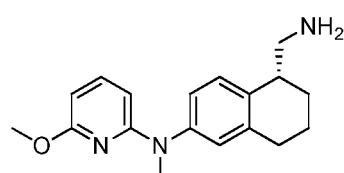
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % a partir de la Preparación 120c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,33-0,37 (2H, m), 0,60-0,65 (2H, m), 0,81-0,88 (1H, m), 1,80-1,87 (1H, m), 1,91-2,05 (3H, m), 2,83-2,98 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,30-3,32 (1H, m), 3,46 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,59-3,68 (2H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, s) 8,19 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,36 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₇N₃O₂, 366; Encontrado, 366.

25 Preparación 121a: N-((1R)-6-[(6-metoxipiridin-2-il)(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methyl)carbamato de terc-butilo



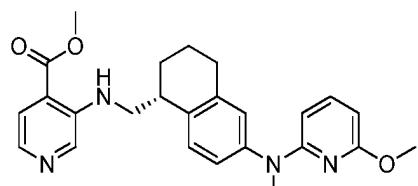
40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 58 % a partir de la Preparación 6d y 6-metoxi-N-metilpiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₃H₃₁N₃O₃, 398; Encontrado, 398.

45 Preparación 121b: N-((5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-il)-6-metoxi-N-metilpiridina-2-amina



55 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 121a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₃N₃O, 298; Encontrado, 298.

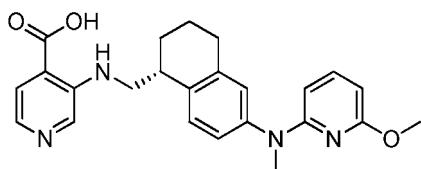
60 Preparación 121c: 3-((1R)-6-[(6-metoxipiridin-2-il)(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28 % a partir de la Preparación 121b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₈N₄O₃, 433; Encontrado, 433.

- 5 Ejemplo 121: Ácido 3-({[(1R)-6-[(6-metoxipiridin-2-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

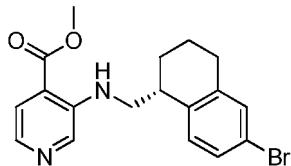
10



- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % a partir de la Preparación 121c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,67-1,87 (4 H, m), 2,70-2,74 (2H, m), 3,07-3,09 (1H, m), 3,34-3,36 (4 H, m), 3,55-3,61 (1H, m), 3,80 (3H, s), 5,99-6,06 (2H, m), 7,03-7,07 (2H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,57 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,54 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₆N₄O₃, 419; Encontrado, 419.

- 20 Preparación 122a: 3-({[(1R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

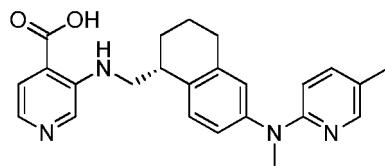
25



- 30 A una solución de la Preparación 6c (3,2 g, 13,39 mmol) en tolueno (50 mL) se le añadió 3-bromo-isonicotinato de metilo (3,47 g, 16,07 mmol), Cs₂CO₃ (8,73 g, 26,78 mmol), Xantphos (462 mg, 0,8 mmol) y Pd₂(dba)₃ (250 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 120 °C bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar 2,53 g (50 %) del compuesto del título como una goma amarilla. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₉BrN₂O₂, 375, 377; Encontrado, 375, 377.

- 35 Ejemplo 122: Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridinina-4-carboxílico

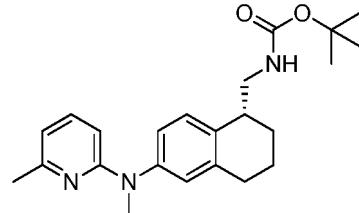
40



- 45 A una solución de la Preparación 122a (550 mg, 1,47 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió N,5-dimetilpiridin-2-amina (178 mg, 1,47 mmol), *t*-BuONa (282 mg, 2,94 mmol), JohnPhos (66 mg, 0,22 mmol) y Pd₂(dba)₃ (138 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 110 °C bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante prep-HPLC hasta 101 mg (16 %) como un sólido amarillo. (La hidrólisis del éster se había producido durante el curso de esta reacción). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,64-1,70 (1H, m), 1,77-1,86 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,70-2,72 (2H, m), 3,07-3,11 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,40-3,48 (1H, m), 3,57-3,63 (1H, m), 6,45 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,97 (1H, s), 7,00 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,23 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,32 (1H, d, *J* = 8,1Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,96 (1H, s), 8,33 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₆N₄O₂, 403; Encontrado, 403.

- 55 Preparación 123a: N-{[(1R)-6-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}carbamato de terc-butilo

60



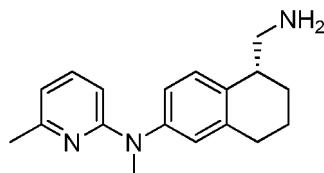
65

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 30 % a partir de la Preparación 6d y N, 6-dimetilpiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₃H₃₁N₃O₂, 382; Encontrado, 382.

5

Preparación 123b: N-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N, 6-dimetilpiridin-2-amina

10



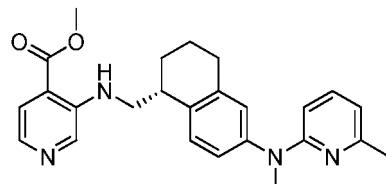
15

El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 123a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₃N₃, 282; Encontrado, 282.

20

Preparación 123c: 3-({[(1R)-6-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

25



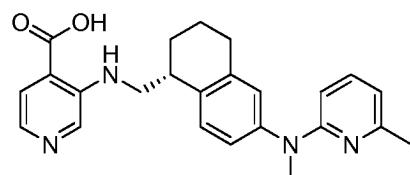
30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 56 % a partir de la Preparación 123b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₈N₄O₂, 417; Encontrado, 417.

Ejemplo 123: Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

35

40

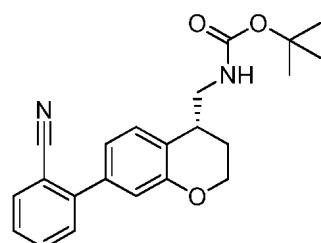


45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 35 % a partir de la Preparación 123c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,67-1,70 (1H, m), 1,82-1,84 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,70-2,74 (2H, m), 3,07-3,09 (1H, m), 3,34-3,36 (4H, m), 3,53-3,58 (1H, m), 6,27 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,49 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,27 (1H, dd, *J* = 7,2, 8,0 Hz), 7,36 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,20 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₆N₄O₂, 403; Encontrado, 403.

50 Preparación 124a: N-[(4R)-7-(2-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]carbamato de terc-butilo

55



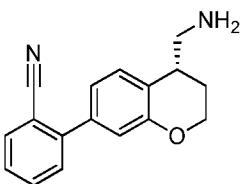
60

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 29 % a partir de la Preparación 18d y Ácido 2-cianofenilborónico de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 43a. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₄N₂O₃, 365; Encontrado, 365.

65

Preparación 124b: 2-[(4R)-4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il]benzonitrilo

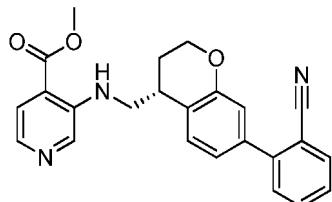
5



El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 124a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₆N₂O, 265; Encontrado, 265.

Preparación 124c: 3-((4R)-7-(2-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxilato de metilo

15

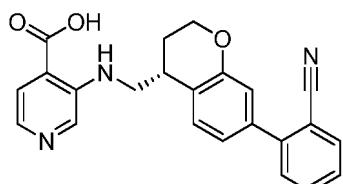


20

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 24 % a partir de la Preparación 124b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₁N₃O₃, 400; Encontrado, 400.

Ejemplo 124: Ácido 3-((4R)-7-(2-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico

30

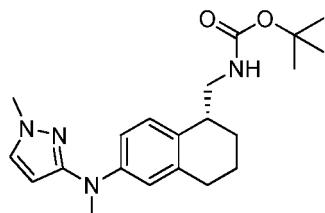


35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 54 % a partir de la Preparación 124c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ1,92-2,06 (2H, m), 3,21-3,26 (1H, m), 3,54-3,60 (1H, m), 3,76-3,81 (1H, m), 4,21-4,28 (2H, m), 6,99 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,06-7,09 (1H, m), 7,50 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,55-7,61 (3H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 7,87 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,93 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 8,47 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₁₉N₃O₃, 386; Encontrado, 386.

Preparación 125a: N-[(1R)-6-[metil(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metilcarbamato de terc-butilo

50

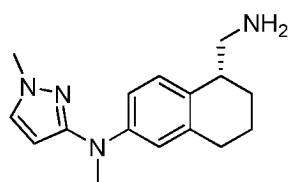


55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 62 % a partir de la Preparación 6d y N, 1-dimetil-1H-pirazol-3-amina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₁H₃₀N₄O₂, 371; Encontrado, 371.

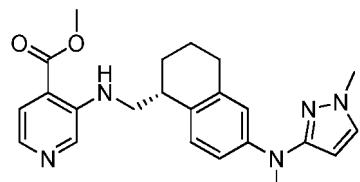
Preparación 125b: N-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N,1-dimetil-1H-pirazol-3-amina

65



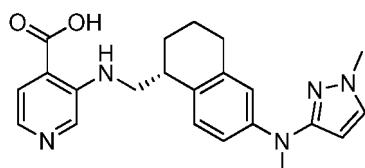
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 125a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₆H₂₂N₄, 271; Encontrado, 271.

10 Preparación 125c: 3-(([(1R)-6-[metil(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



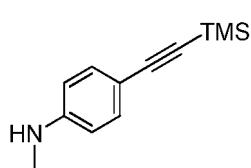
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 24 % a partir de la Preparación 125b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₇N₅O₂, 406; Encontrado, 406.

25 Ejemplo 125: Ácido 3-(([(1R)-6-[metil(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



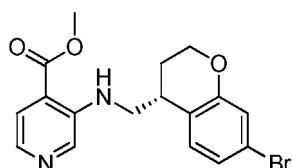
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 125c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,62-1,82 (4H, m), 2,64-2,71 (2H, m), 3,00-3,05 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,37-3,44 (1H, m), 3,52-3,58 (1H, m), 3,72 (3H, s), 5,81 (1H, s), 6,81 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (1H, s), 7,57 (1H, br s), 7,83 (1H, br s), 8,35 (1H, br s). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₅N₅O₂, 392; Encontrado, 392.

40 Preparación 126a: N-metil-4-[2-(trimetilsilil)etinil]anilina



50 A una suspensión de 4-bromo-N-metilanilina (500 mg, 2,7 mmol), trimetilsilil acetileno (527 mg, 5,4 mmol), CuI (92 mg, 0,5 mmol) y PPh₃ (233 mg, 0,9 mmol) en TEA (20 mL) se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (94 mg, 0,1 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc= 20:1) para dar 200 mg (37 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₁₂H₁₇NSi, 204; Encontrado, 204.

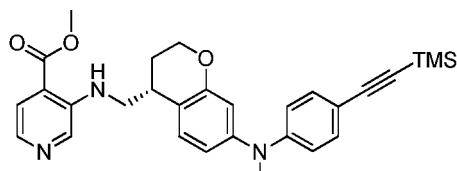
55 Preparación 126b: 3-(([(4R)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



65

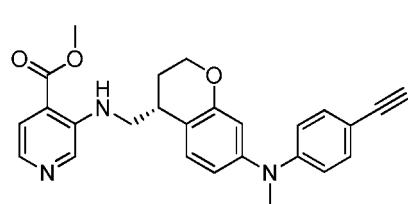
El compuesto del título se preparó a partir de la Preparación 18c y 3-bromo-isonicotinato de metilo según el esquema de procedimiento general para la Preparación 122a. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₇BrN₂O₃, 377, 379; Encontrado, 377, 379.

Preparación 126c: 3-({[(4R)-7-[metil({4-[2-(trimetilsilil)etinil]fenil})amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



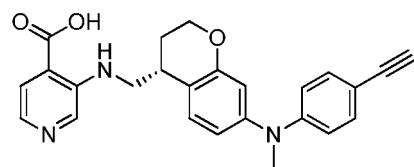
A una suspensión a partir de la Preparación 126b (100 mg, 0,27 mmol), N-metil-4-[2-(trimetilsilil)-etinil]anilina (54 mg, 0,27 mmol), Xantphos (23 mg, 0,04 mmol) y Cs₂CO₃ (123 mg, 0,38 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió Pd₂dba₃ (12 mg, 0,01 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a 110 °C durante la noche. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante chromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar 30 mg (23 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₉H₃₃N₃O₃Si, 500; Encontrado, 500.

Preparación 126d: 3-({[(4R)-7-[(4-ethinylfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



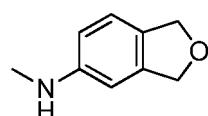
A una solución de la Preparación 126c (50 mg, 0,10 mmol) en THF (5 mL) se le añadió TBAF (0,20 ml, 1,0 M en THF, 0,20 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 h. La solución se concentró y se secó al vacío. Este material se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₅N₃O₃, 428; Encontrado, 428.

Ejemplo 126: Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-ethinylfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridinina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 49 % a partir de la Preparación 126d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,83-1,88 (1H, m), 1,94-2,03 (1H, m), 3,09-3,12 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,49-3,51 (1H, m), 3,67-3,72 (1H, m), 3,94 (1H, s), 4,17-4,21 (2H, m), 6,55 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 6,63 (1H, dd, *J* = 1,8, 8,1Hz), 6,80 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,28-7,31 (3H, m), 7,57 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 8,40 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₃N₃O₃, 414; Encontrado, 414.

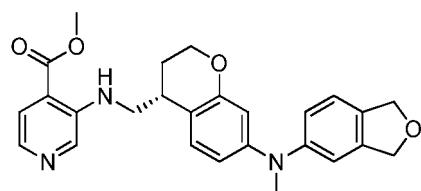
Preparación 127a: N-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-amina



Se añadió 1,3-dihidro-2-benzofuran-5-amina (300 mg, 2,2 mmol) a HCOOH (10 mL) y la reacción se agitó a refluo durante la noche. La reacción se concentró, se basificó a pH=8 con Na₂CO₃ saturada y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 250 mg (69 %) de N-(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)formamida como un aceite amarillo.

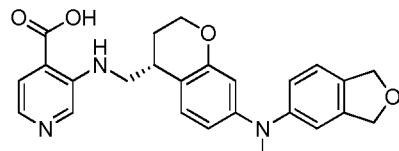
A una solución de N-(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)formamida (250 mg, 1,5 mmol) en THF (20 mL) se añadió LAH (1,9 ml, 2,4 M en THF, 4,6 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 2 h. La solución se diluyó con agua (0,5 mL) y EtOAc (30 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 220 mg (96 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₉H₁₁NO, 150; Encontrado, 150.

Preparación 127b: 3-(([(4R)-7-[(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



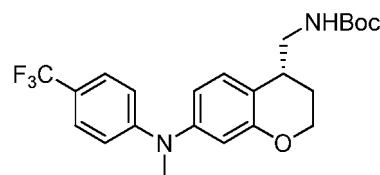
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 40 % a partir de la Preparación 126b y N-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-amina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₇N₃O₄, 446; Encontrado, 446.

Ejemplo 127: Ácido 3-(([(4R)-7-[(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



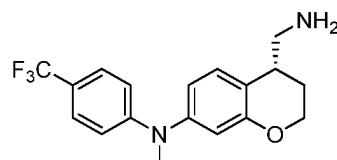
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 127b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,84-1,87 (1H, m), 1,96-1,99 (1H, m), 3,04-3,08 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,44-3,50 (1H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 4,10-4,18 (2H, m), 4,95 (4H, s), 6,32 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,45 (1H, dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz), 6,91-6,97 (2H, m), 7,16-7,22 (2H, m), 7,57 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,40 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₅N₃O₄, 432; Encontrado, 432.

Preparación 128a: N-[(4R)-7-{metil[4-(trifluorometil)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]carbamato de terc-butilo



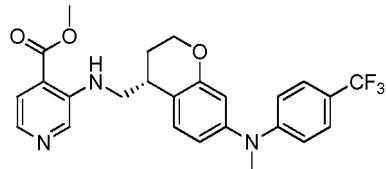
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 23 % a partir de la Preparación 18d y N-metil-4-(trifluorometil)anilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₇F₃N₂O₃, 437; Encontrado, 437.

Preparación 128b: (4R)-4-(aminometil)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina



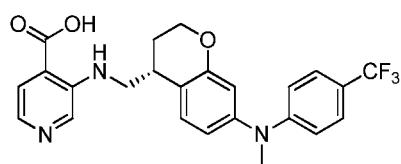
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95 % a partir de la Preparación 128a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₉F₃N₂O, 337; Encontrado, 337.

- 5 Preparación 128c: 3-({[(4R)-7-{metil[4-(trifluorometil)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



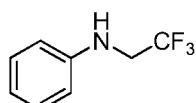
- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 60 % a partir de la Preparación 128b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₄F₃N₃O₃, 472; Encontrado, 472.

Preparación 128: Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(trifluorometil)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 16 % a partir de la Preparación 128c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,88-1,92 (1H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,51-3,56 (1H, m), 3,71-3,76 (1H, m), 4,15-4,27 (2H, m), 6,64 (1H, s), 6,71-6,74 (1H, m), 6,88 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,37-7,34 (1H, m), 7,48 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,43 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₂F₃N₃O₃, 458; Encontrado, 458.

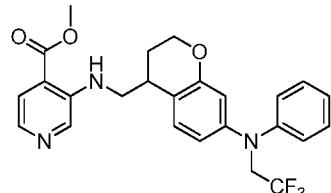
35 Preparación 129a: N-(2,2,2-trifluoroethyl)anilina



A una solución de anilina (10,0 g, 107 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió TFAA (24,8 g, 118 mmol) y TEA (22 mL, 160 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La reacción se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 17,7 g (87 %) de 2,2,2-trifluoro-N-fenilacetamida como un sólido blanco.

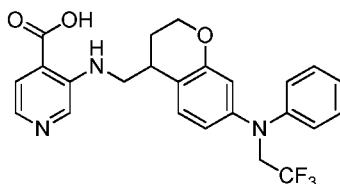
- 45 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-fenilacetamida (5,0 g, 26 mmol) en THF (10 mL) se añadió BH₃ en THF (130 mL, 130 mmol, 1,0 M). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y metanol, se concentró para eliminar la mayor parte del THF y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 4,17 g (92 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,71-3,75 (2H, m), 6,66 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,79 (1H, t, *J* = 7,2 Hz), 7,20 (2H, t, *J* = 8,0 Hz).

50 Preparación 129b: 3-[(7-[fenil(2,2,2-trifluoroethyl)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo



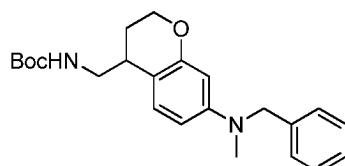
65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 4 % a partir de la Preparación 14c y la Preparación 129a de acuerdo con el procedimiento general a partir de la Preparación 15a. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₆F₃N₃O₃, 472; Encontrado, 472.

Ejemplo 129: Ácido 3-[({7-[fenil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil)amino]piridina-4-carboxílico



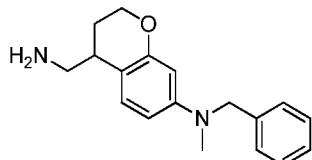
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 44 % a partir de la Preparación 129b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ 1,90-1,95 (1H, m), 2,05-2,11 (1H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,58-3,63 (1H, m), 4,06-4,14 (1H, m), 4,24-4,30 (1H, m), 5,24 (2H, t, J = 4,6 Hz), 6,29 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,36 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,92-6,98 (3H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,18-7,22 (2H, m), 7,80-7,82 (1H, m), 8,03-8,05 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 2,0 Hz). [M+H] Calculado para $C_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 458; Encontrado, 458.

Preparación 130a: N-({7-[bencil(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil)carbamato de terc-butilo



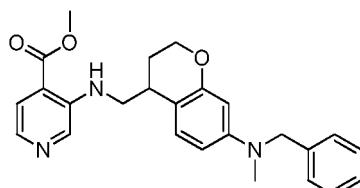
A una solución de N-[(7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil]carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,46 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió N-metilbencilamina (212 mg, 1,75 mmol), Cs₂CO₃ (950 mg, 2,92 mmol), BINAP (44 mg, 0,07 mmol) y Pd(OAc)₂ (16 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 100 °C bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante *prep*- HPLC para dar 362 mg (65 %) del compuesto del título como una goma incolora. [M+H] Calculado para $C_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, 383; Encontrado, 383.

Preparación 130b: 4-(aminometil)-N-bencil-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina



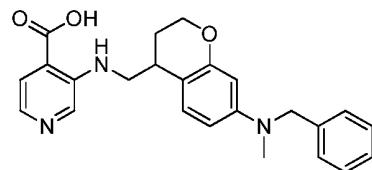
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 97 % a partir de la Preparación 130a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para $C_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, 283; Encontrado, 283.

Preparación 130c: 3-({[(1R)-6-[bencil(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 4 % a partir de la Preparación 130b de acuerdo con el procedimiento general a partir de la Preparación 1e. [M+H] Calculado para $C_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 418; Encontrado, 418.

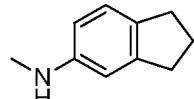
Ejemplo 130: Ácido 3-({[(1R)-6-[bencil(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 76 % a partir de la Preparación 130c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 1,84-1,93 (1H, m), 2,00-2,09 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,10-3,15 (1H, m), 3,44-3,50 (1H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 4,08-4,18 (2H, m), 4,51 (2H, s), 6,47 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 6,53 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 7,12-7,14 (3H, m), 7,20-7,22 (3H, m), 7,84 (1H, s), 8,15 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 8,29 (1H, m). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Encontrado, 404.

10 Preparación 131a: N-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina

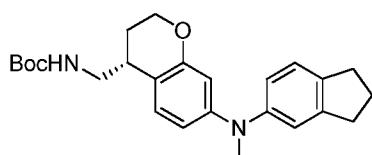
15



20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 16 % de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₃N, 148; Encontrado, 148.

25 Preparación 131b: N-[(4R)-7-[(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]carbamato de terc-butilo

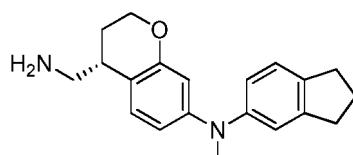
30



35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 73 % a partir de la Preparación 18d y la Preparación 131a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₅H₃₂N₂O₃, 409; Encontrado, 409.

40 Preparación 131c: (4R)-4-(aminometil)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina

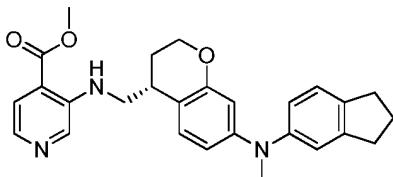
45



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98 % a partir de la Preparación 131b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₂₀H₂₄N₂O, 309; Encontrado, 309.

55 Preparación 131d: 3-([(4R)-7-[(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

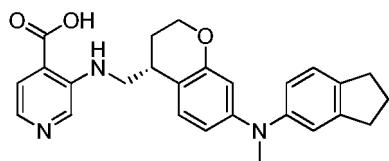
60



65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 51 % a partir de la Preparación 131c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₇H₂₉N₃O₃, 444; Encontrado, 444.

Ejemplo 131: Ácido 3-([(4R)-7-[(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

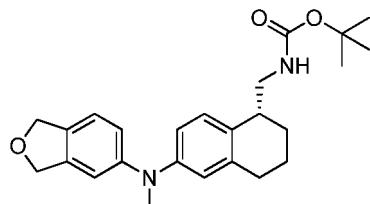
5



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 24 % a partir de la Preparación 131d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,84-1,85 (1H, m), 1,95-2,05 (3H, m), 2,79-2,83 (4H, m), 3,03-3,05 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,43-3,48 (1H, m), 3,62-3,66 (1H, m), 4,09-4,16 (2H, m), 6,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,35 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,94 (1H, s), 7,09-7,16 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,40 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 430; Encontrado, 430.

Preparación 132a: N-{{(1R)-6-[(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}carbamato de terc-butilo

20

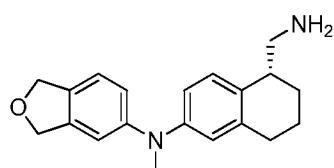


25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 48 % a partir de la Preparación 18d y la Preparación 127a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para $C_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$, 409; Encontrado, 409.

Preparación 132b: N-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-amina

35

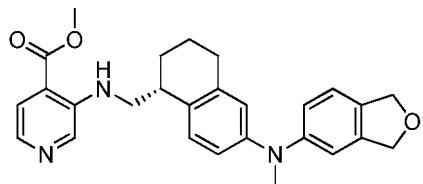


El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 132a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para $C_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$, 309; Encontrado, 309.

Preparación 132c: 3-({{(1R)-6-[(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

45

50

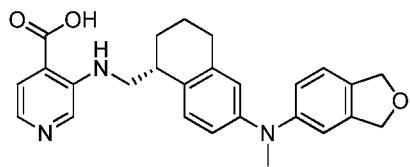


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 60 % a partir de la Preparación 132b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para $C_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 444; Encontrado, 444.

Ejemplo 132: Ácido 3-({{(1R)-6-[(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

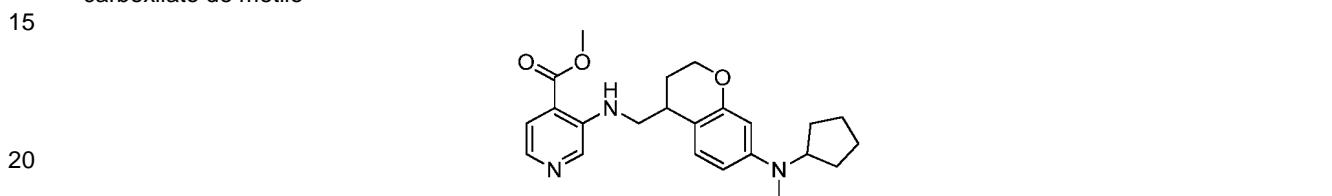
60

65



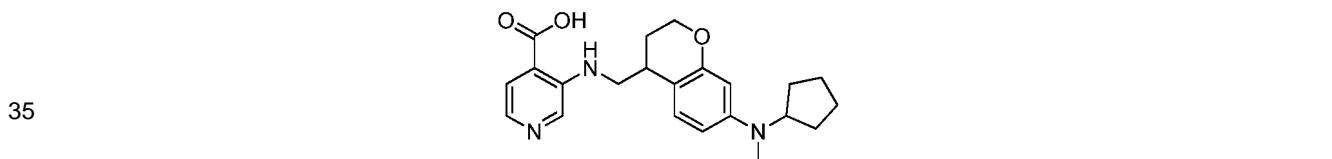
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 84 % a partir de la Preparación 132c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. [^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,65-1,84 (4H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,40-3,46 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 4,93 (4H, s), 6,74-6,78 (2H, m), 6,84-6,89 (2H, m), 7,15-7,23 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 430; Encontrado, 430.

10 Preparación 133a: 3-(([(1R)-6-[cyclopentyl(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]methyl)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



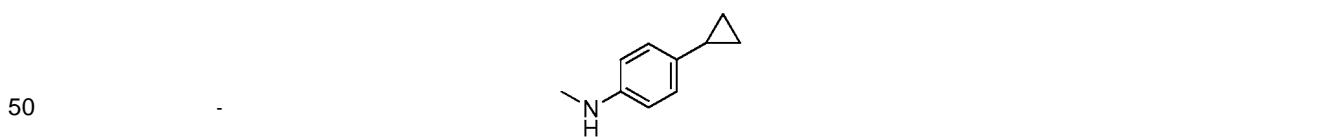
A una suspensión a partir de la Preparación 14a (300 mg, 0,80 mmol), N-metilciclopantanamina (87 mg, 0,88 mmol), Xantphos (69 mg, 0,12 mmol) y Cs_2CO_3 (365 mg, 1,12 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió Pd_2dba_3 (37 mg, 0,04 mmol) a TA bajo N_2 . La reacción se agitó a 110 °C durante la noche. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante chromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar 20 mg (6 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $C_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_3$, 396; Encontrado, 396.

25 Ejemplo 133: Ácido 3-(([(1R)-6-[cyclopentyl(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]methyl)amino)piridina-4-carboxílico



35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 48 % a partir de la Preparación 133a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. [^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1,32-1,34 (2H, m), 1,68-1,72 (3H, m), 1,84-1,87 (3H, m), 2,06-2,11 (1H, m), 2,20-2,22 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,34-3,40 (1H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 3,79-3,84 (1H, m), 4,16-4,19 (1H, m), 4,33-4,38 (2H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,32 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,50 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_3$, 382; Encontrado, 382.

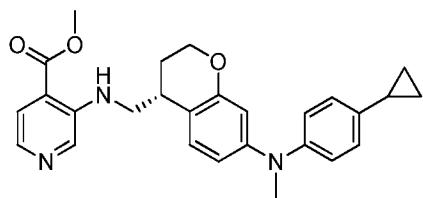
40 45 Preparación 134a: 4-ciclopropil-N-metilanilina



A una suspensión de 4-bromo-N-metilanilina (500 mg, 2,69 mmol), Ácido ciclopropilborónico (462 mg, 5,38 mmol), (*ciclohexil*) $P^+\text{HBF}_4$ (99 mg, 0,27 mmol) y $K_3\text{PO}_4$ (2,0 g, 9,4 mmol) en tolueno (20 mL) y $H_2\text{O}$ (1 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (36 mg, 0,16 mmol) a TA bajo N_2 . La reacción se agitó a refljo durante la noche. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante chromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar 268 mg (68 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para $C_{10}\text{H}_{23}\text{N}$, 148; Encontrado, 148.

60 Preparación 134b: 3-(([(4R)-7-[(4-ciclopropilfenil)(methyl)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]methyl)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

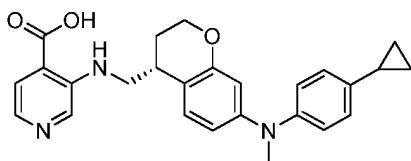
5



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 4 % a partir de la Preparación 126b y 4-ciclopropil-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₇H₂₉N₃O₃, 444; Encontrado, 444.

15 Ejemplo 134: Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

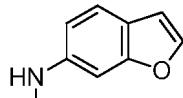
20



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28 % a partir de la Preparación 134b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): □□0,60-0,63 (2H, m), 0,88-0,92 (2H, m), 1,85-1,89 (3H, m), 3,03-3,05 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,45-3,48 (1H, m), 3,62-3,66 (1H, m), 4,10-4,16 (2H, m), 6,24 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,24-6,39 (1H, m), 6,93-7,03 (4H, m), 7,12 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₇N₃O₃, 430; Encontrado, 430.

30 Preparación 135a: N-metil-1-benzofuran-6-amina

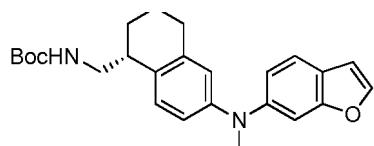
35



Una mezcla de 6-bromo-1-benzofurano (1,0 g, 5,1 mmol), metilamina (2N, 25 mL, 50 mmol), Cul (1,16 g, 6,1 mmol) y KOAc (1,25 g, 12,7 mmol) en DMF (10 mL) se agitó durante la noche a 100 °C bajo nitrógeno en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con hidróxido de amonio acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 250 mg (33 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₉H₉NO, 148; Encontrado, 148.

40 Preparación 135b: N-[(1*R*)-6-[(1-benzofuran-6-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]carbamato de terc-butilo

45

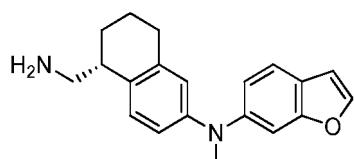


50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 61 % a partir de la Preparación 6d y la Preparación 135a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₅H₃₀N₂O, 407; Encontrado, 407.

55

Preparación 135c: N-[(5*R*)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N-metil-1-benzofuran-6-amina

60

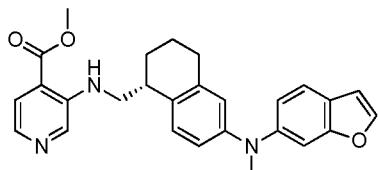


65

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95 % a partir de la Preparación 135b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₂₀H₂₂N₂O, 307; Encontrado, 307.

- 5 Preparación 135d: 3-({[(1R)-6-[(1-benzofuran-6-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

10

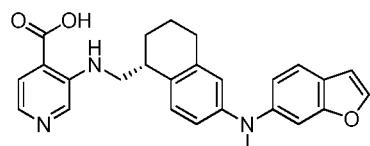


- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % a partir de la Preparación 135c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₇H₂₇N₃O₃, 442; Encontrado, 442.

Ejemplo 135: Ácido 3-({[(1R)-6-[(1-benzofuran-6-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

20

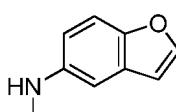
25



- 30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 43 % a partir de la Preparación 135d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 1,73-1,96 (4H, m), 2,69-2,76 (2H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,36-3,60 (2H, m), 6,10 (1H, s), 6,73-6,79 (3H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,08 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, s), 7,78-7,83 (2H, m), 8,15 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₆N₃O₃, 428; Encontrado, 428.

Preparación 136a: N-metil-1-benzofuran-5-amino

35

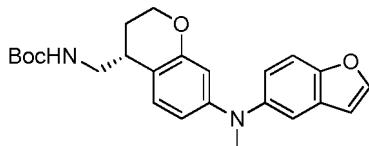


40

- El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 76 % de 1-benzofuran-5-amino de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₉H₉NO, 148; Encontrado, 148.

- 45 Preparación 136b: N-{{(4R)-7-[(1-benzofuran-5-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}carbamato de terc-butilo

50



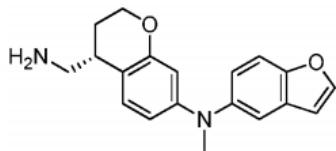
- 55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 14 % a partir de la Preparación 18d y la Preparación 136a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₈N₂O₄, 409; Encontrado, 409.

Preparación 136c: (4R)-4-(aminometil)-N-(1-benzofuran-5-il)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina

60

65

5

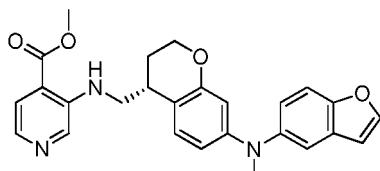


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 75 % a partir de la Preparación 136b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₀N₂O₂, 309; Encontrado, 309.

10

Preparación 136d: 3-((4R)-7-[(1-benzofuran-5-il)(metil)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

15



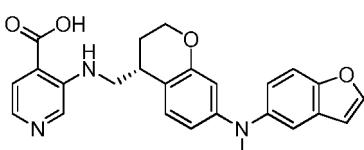
20

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 53 % a partir de la Preparación 136c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₅N₃O₄, 444; Encontrado, 444.

25

Ejemplo 136: Ácido 3-((4R)-7-[(1-benzofuran-5-il)(metil)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

30



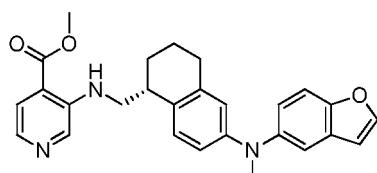
35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % a partir de la Preparación 136d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): □□1,83-1,88 (1H, m), 1,99-2,09 (1H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,41-3,47 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 4,02-4,14 (2H, m), 6,10 (1H, s), 6,17 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 6,69 (1H, s), 6,90-6,95 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,34 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,81 (1H, s), 8,13 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,22 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₃N₃O₄, 430; Encontrado, 430.

40

Preparación 137a: 3-((1R)-6-[(1-benzofuran-5-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

45



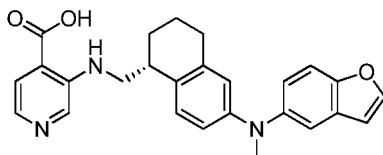
50

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 15 % a partir de la Preparación 122a y la Preparación 136a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₇H₂₇N₃O₃, 442; Encontrado, 442.

55

Ejemplo 137: Ácido 3-((1R)-6-[(1-benzofuran-5-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

60

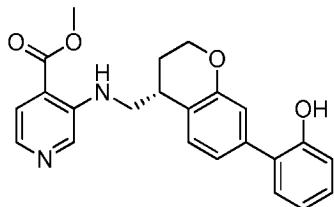


65

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 23 % a partir de la Preparación 137a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,76-1,79 (1H, m), 1,86-2,06 (3H, m), 2,70-2,75 (2H, m), 3,13-3,17 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,51-3,63 (2H, m), 6,60 (2H, s), 6,80 (1H, s), 7,02-7,09 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,90 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, 428; Encontrado, 428.

Preparación 138a: 3-({[(4R)-7-(2-hidroxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

10

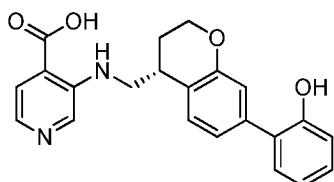


15

A una solución de la Preparación 126b (180 mg, 0,48 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió Ácido 2-hidroxifenilborónico (80 mg, 0,57 mmol), K_2CO_3 (133 mg, 0,96 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 mg, 0,05 mmol). La mezcla se agitó a 105 °C durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 147 mg (79 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para $C_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, 391; Encontrado, 391.

Ejemplo 138: Ácido 3-({[(4R)-7-(2-hidroxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

30

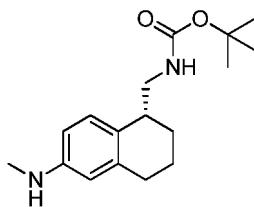


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 40 % a partir de la Preparación 138a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): □□1,92-1,93 (1H, m), 1,98-2,03 (1H, m), 3,14-3,17 (1H, m), 3,50-3,56 (1H, m), 3,71-3,75 (1H, m), 4,17-4,23 (2H, m), 6,82-7,22 (6H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,44 (1H, s), 9,44 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$, 377; Encontrado, 377.

40

Preparación 139a: N-{{(1R)-6-(metilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}carbamato de terc-butilo

45

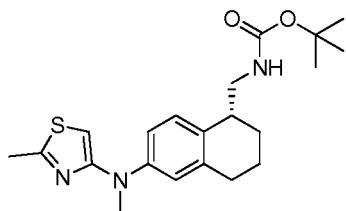


50

La preparación 6d (300 mg, 0,88 mmol), Cul (201 mg, 1,06 mmol), KOAc (216 mg, 2,2 mmol) y CuOAc (176 mg, 0,88 mmol) se combinaron en DMF (3 mL) en un tubo de microondas. Se añadió metilamina (0,7 ml, 40 % en agua, 8,8 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C en el microondas durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 % a 80 % de EtOAc/hexanos) para dar 186 mg (73 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $C_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 291; Encontrado, 291.

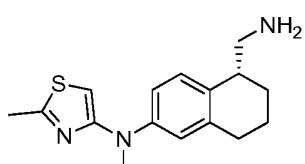
Preparación 139b: N-{{(1R)-6-[metil(2-metil-1,3-tiazol-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}carbamato de terc-butilo

65



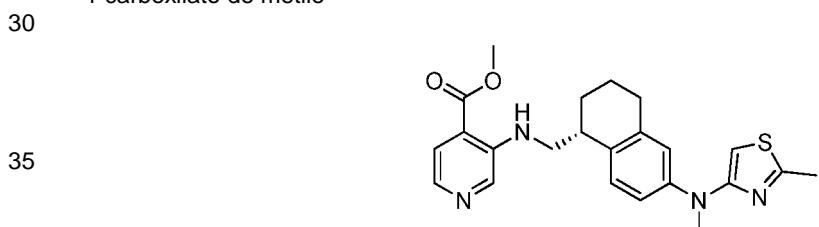
10 A una suspensión a partir de la Preparación 139a (200 mg, 0,69 mmol), 4-bromo-2-metil-1,3-tiazol (184 mg, 1,03 mmol), Xantphos (60 mg, 0,10 mmol) y Cs₂CO₃ (315 mg, 0,97 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió Pd₂dba₃ (32 mg, 0,04 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a refljo durante la noche. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1) para dar 60 mg (23 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₁H₂₉N₃O₂S, 388; Encontrado, 388.

15 Preparación 139c: N-[5R]-5-(aminomethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-il]-N,2-dimetil-1,3-tiazol-4-amina



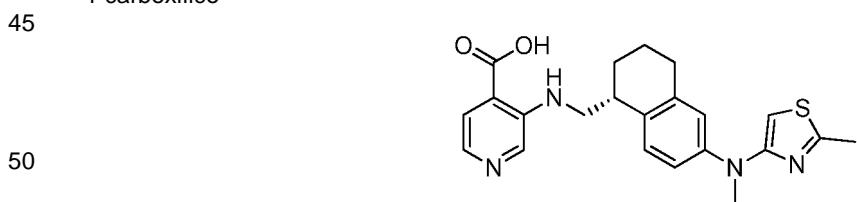
25 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 136b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₆H₂₁N₃S, 288; Encontrado, 288.

Preparación 139d: 3-{[(1R)-6-[metil(2-metil-1,3-tiazol-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 23 % a partir de la Preparación 139c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₆N₄O₂S, 423; Encontrado, 423.

Ejemplo 139: Ácido 3-{[(1R)-6-[metil(2-metil-1,3-tiazol-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



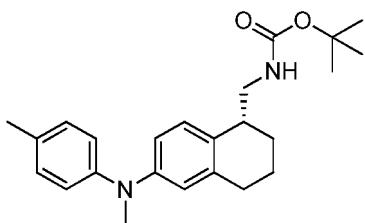
50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 63 % a partir de la Preparación 139d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,65-1,69 (1H, m), 1,81-1,85 (3H, m), 2,57 (3H, s), 2,67-2,70 (2H, m), 3,05-3,07 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,42-3,45 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 6,32 (1H, s), 6,84 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,90 (1H, dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,36 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₄N₄O₂S, 409; Encontrado, 409.

Preparación 140a: N-{[(1R)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il]metil}carbamato de terc-butilo

60

65

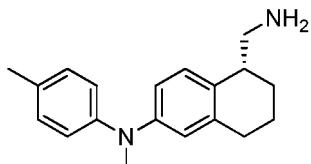
5



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 38 % a partir de la Preparación 6d y N,4-dimetilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₆H₃₂N₂O₂, 381; Encontrado, 381.

15 Preparación 140b: (5R)-5-(aminometil)-N-metil-N-(4-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina

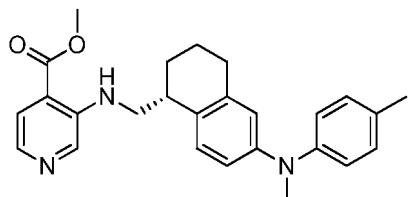
20



25 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 140a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₄N₂, 281; Encontrado, 281.

Preparación 140c: 3-({[(1R)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

30

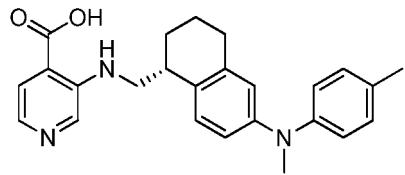


35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 76 % a partir de la Preparación 140b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₂, 416; Encontrado, 416.

40

Ejemplo 140: Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

45



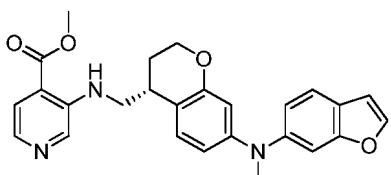
50

55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98 % a partir de la Preparación 140c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,63-1,81 (4H, m), 2,24 (3H, s), 2,64-2,65 (2H, m), 2,99-3,05 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,38-3,42 (1H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 6,66-6,71 (2H, m), 6,88-6,90 (2H, m), 7,09 (2H, d, J = 2,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,1Hz), 7,82 (1H, d, J = 5,1Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₂, 402; Encontrado, 402.

Preparación 141a: 3-({[(4R)-7-[(1-benzofuran-6-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

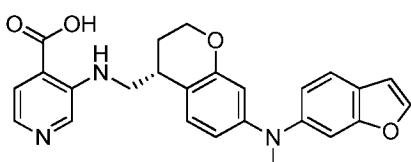
60

65



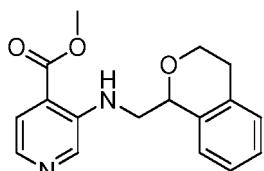
10 A una solución de la Preparación 135a (250 mg, 1,71 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió la Preparación 126b (536 mg, 1,42 mmol), Cs₂CO₃ (926 mg, 2,84 mmol), BINAP (44 mg, 0,07 mmol) y Pd(OAc)₂ (16 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 120 °C bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante chromatografía sobre gel de sílice para dar 160 mg (25 %) del compuesto del título como un sólido blanco. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₅N₃O₄, 444; Encontrado, 444.

15 Ejemplo 141: Ácido 3-((4R)-7-[(1-benzofuran-6-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metilamino)piridina-4-carboxílico



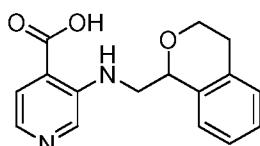
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 40 % a partir de la Preparación 141a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ 1,83-1,87 (1H, m), 1,96-2,00 (1H, m), 3,05-3,08 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,46-3,51 (1H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 6,33 (1H, s), 6,45 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 6,88 (1H, s), 6,94 (1H, d, *J* = 6,8 Hz), 7,15 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,25 (1H, s), 7,51 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,86-7,89 (2H, m), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₃N₃O₄, 430; Encontrado, 430.

30 Preparación 142a: 3-[(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-1-ilmetil)amino]piridina-4-carboxilato de metilo



40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 70 % de 3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-1-ilmetanamina de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): □ 2,72-2,78 (1H, m), 3,00-3,09 (1H, m), 3,53-3,60 (1H, m), 3,78-3,87 (5H, m), 4,18-4,24 (1H, m), 5,07 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 7,15-7,22 (4H, m), 7,60 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 7,72 (1H, br, s), 7,91 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 8,31 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₇H₁₈N₂O₃, 299; Encontrado, 299.

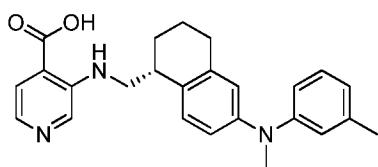
Ejemplo 142: Ácido 3-[(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-1-ilmetil)amino]piridina-4-carboxílico



55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 53 % a partir de la Preparación 142a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ 2,69-2,74 (1H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 3,54-3,60 (1H, m), 3,71-3,85 (2H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 4,98 (1H, d, *J* = 5,8 Hz), 7,16-7,21 (3H, m), 7,34 (1H, d, *J* = 4,2 Hz), 7,52 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,90 (1H, br s), 8,34 (1H, s), 12,52 (1H, br s). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₆N₂O₃, 285; Encontrado, 285.

Ejemplo 143: Ácido 3-((1R)-6-[metil(3-metilfenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilamino)piridina-4-carboxílico

65



A una solución de la Preparación 122a (374 mg, 1,0 mmol) en tolueno (10 mL) se le añadió N,3-dimetilanilina (242 mg, 2,0 mmol), *t*-BuONa (192 mg, 2,0 mmol), JohnPhos (45 mg, 0,15 mmol) y Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h bajo N₂. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante *prep*-HPLC para dar 21 mg (5 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. (La hidrólisis del éster se produjo durante el curso de la reacción). ¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₄): □□1,76-1,80 (1H, m), 1,83-2,02 (3H, m), 2,26 (3H, s), 2,71-2,75 (2H, m), 3,15-3,19 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,56-3,60 (2H, m), 6,73-6,78 (5H, m), 7,08-7,16 (2H, m), 7,89-7,91 (1H, m), 8,21 (1H, d, *J* = 5,4 Hz), 8,29 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₂, 402; Encontrado, 402.

Preparación 144a: N-[(1*R*)-6-[metil (tiofen-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metilcarbamato de terc-butilo



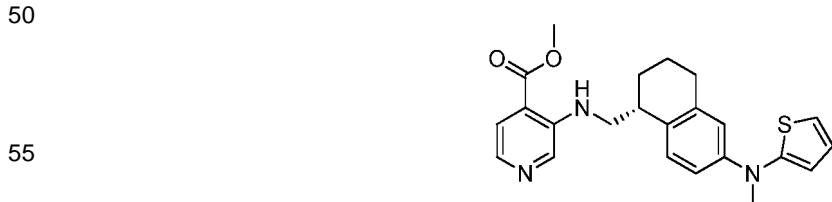
30 A una suspensión a partir de la Preparación 139a (50 mg, 0,17 mmol), 2-bromotiofeno (56 mg, 0,34 mmol), JohnPhos (8 mg, 0,03 mmol) y *t*-BuONa (33 mg, 0,34 mmol) en tolueno (10 mL) Se añadió Pd₂dba₃ (16 mg, 0,02 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 8:1) para dar 40 mg (63 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₁H₂₈N₂O₂S, 373; Encontrado, 373.

35 Preparación 144b: N-[(5*R*)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N-metiltiofen-2-amina



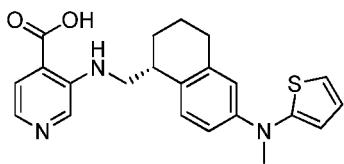
45 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 144a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₆H₂₀N₂S, 273; Encontrado, 273.

Preparación 144c: 3-({[(1*R*)-6-[metil(tiofen-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl]methyl}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



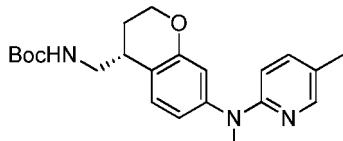
60 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 22 % a partir de la Preparación 144b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₅N₃O₂S, 408; Encontrado, 408.

Ejemplo 144: Ácido 3-({[(1*R*)-6-[metil(tiofen-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl]methyl}amino)piridina-4-carboxílico



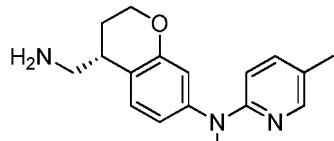
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 53 % a partir de la Preparación 144c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): □□1,59-1,64 (1H, m), 1,76-1,84 (3H, m), 2,65-2,69 (2H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,41-3,43 (1H, m), 3,51-3,57 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,88 (1H, dd, J = 3,9, 5,1Hz), 7,03 (1H, dd, J = 0,6, 5,1Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,55 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 394; Encontrado, 394.

10 Preparación 145a: N-{[(4R)-7-[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}carbamato de terc-butilo



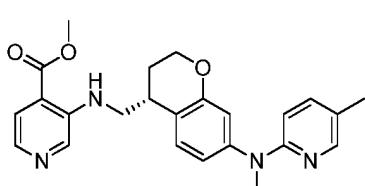
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 9 % a partir de la Preparación 18d y N,5-dimetilpiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para $C_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 384; Encontrado, 384.

25 Preparación 145b: N-[(4R)-4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il]-N, 5-dimetilpiridin-2-amina



35 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 145a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para $C_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$, 284; Encontrado, 284.

40 Preparación 145c: 3-{[(4R)-7-[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil} amino)piridina-4-carboxilato de metilo



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 78 % a partir de la Preparación 145b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para $C_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$, 419; Encontrado, 419.

Ejemplo 145: Ácido 3-{[(4R)-7-[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

55

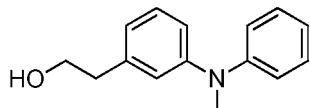
60 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 65 % a partir de la Preparación 145c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): □□1,88-1,91 (1H, m), 1,96-2,03 (1H, m), 2,14 (3H, s), 3,10-3,14 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,43-3,55 (1H, m), 3,68-3,74 (1H, m), 4,13-4,21 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 8,4 Hz),

6,63 (1H, s), 6,72 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,26 -7,32 (2H, m), 7,56 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,98 (1H, s), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 405; Encontrado, 405.

Preparación 146a: 2-{3-[metil(fenil)amino]fenil}etan-1-ol

5

10



15

20

25

1-Bromo-3-[2-(terc-butildimetsilsiloxi)etil]benceno (2,5 g, 7,96 mmol), N-metilanilina (1,02 g, 9,55 mmol), Pd₂dba₃ (364 mg, 0,4 mmol), Xantphos (691 mg, 1,19 mmol) y NaOtBu (727 mg, 9,55 mmol) se combinaron en tolueno (12 mL) y la reacción se calentó a 100 °C en el microondas durante 90 min. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se agitó en TFA al 70 %/DCM (10 mL) durante 2 h. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos del 30 % al 100 %) para dar 1,3 g (72 %) del compuesto del título como un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,53 (1H, br s), 2,81 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,31 (3H, s), 3,83 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,86-6,89 (2H, m), 6,97 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,04 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,18-7,29 (3H, m). [M+H] Calculado para $C_{15}H_{17}NO$, 228; Encontrado, 228.

Preparación 146b: 1-(aminometil)-N-metil-N-fenil-3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-amina

25

30

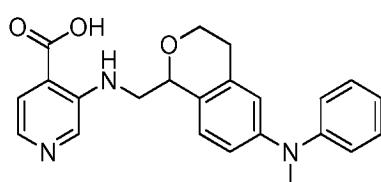
35

Se agitó 2-{3-[metil(fenil)amino]fenil}etan-1-ol (1,0 g, 4,4 mmol) en HCl 4 N/dioxano (8 mL) a 0 °C. Se añadió acetal dietílico de aminoacetaldehído (880 mg, 6,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 108 °C en el microondas durante 1 h. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM 0 % a 20 %) para dar 150 mg (13 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $C_{17}H_{20}N_2O$; 269; Encontrado, 269.

Ejemplo 146: Ácido 3-[(6-[metil(fenil)amino]-3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-1-il)metil]amino]piridina-4-carboxílico

40

45



50

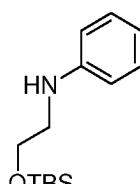
55

Se combinaron Ácido 3-fluoroisonicotínico (79 mg, 0,56 mmol), la Preparación 146b (150 mg, 0,56 mmol) y DIEA (0,098 ml, 0,56 mmol) en DMA (4 mL) y se calentaron a 168 °C en el microondas durante 1 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar 18 mg (8 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,60-2,83 (1H, m), 2,79-2,86 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,53-3,59 (1H, m), 3,70-3,82 (2H, m), 4,04-4,10 (1H, m), 4,90-4,96 (1H, m), 6,78-6,98 (5H, m), 7,22-7,28 (3H, m), 7,53 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,74 (1H, br s), 7,81 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,36 (1H, s), 13,25 (1H, br s). [M+H] Calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_3$, 390; Encontrado, 390.

Preparación 147a: N-{2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil}anilina

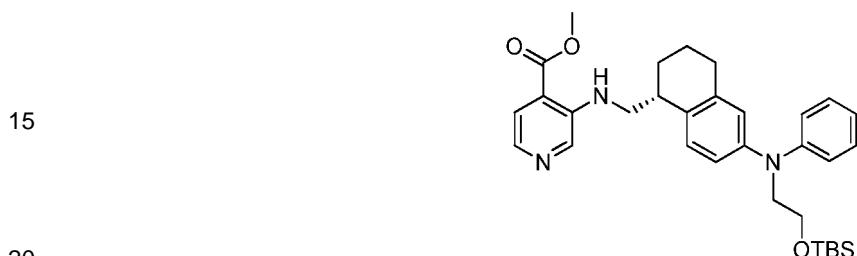
60

65



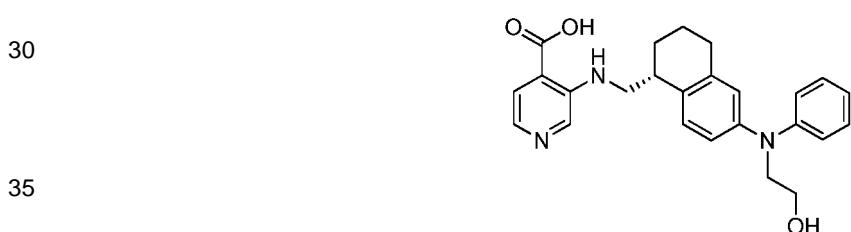
5 A una solución de 2-(fenilamino)etan-1-ol (2,0 g, 14,6 mmol) e imidazol (2,9 g, 43,7 mmol) en DCM (20 mL) se añadió TBSCl (2,6 g, 16,0 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL 3 3). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante chromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 40:1) dio 3,0 g (82 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

10 Preparación 147b: 3-((1R)-6-({2-[terc-butildimetilsilil]oxi}ethyl)(fenil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo



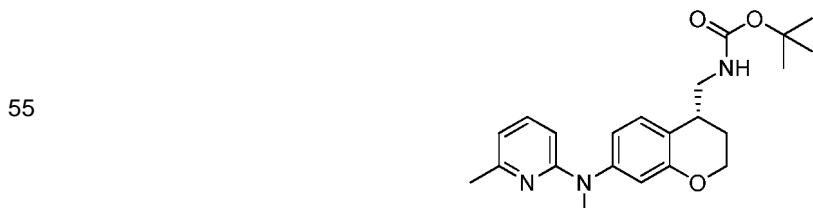
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28 % a partir de la Preparación 122a y N-{2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]ethyl}anilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$, 546; Encontrado, 546.

25 Ejemplo 147: Ácido 3-((1R)-6-[(2-hidroxietil)(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



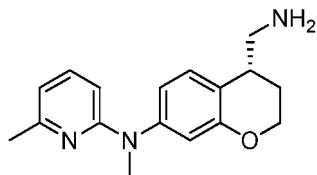
40 A una solución de la Preparación 147b (80 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se añadió TBAF (0,29 ml, 1,0 M en THF, 0,29 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (5 mL) y LiOH- H_2O (13 mg, 0,30 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h. La solución se concentró para eliminar el THF y el residuo se acidificó a pH = 5 con una solución acuosa de HCl 1,0 N. El sólido se recogió por filtración y después se purificó por prep-HPLC para dar el compuesto 30 mg (48 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,65-1,68 (1H, m), 1,74-1,84 (3H, m), 2,62-2,67 (2H, m), 3,04-3,07 (1H, m), 3,41-3,46 (1H, m), 3,54-3,60 (3H, m), 3,72 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,73 (1H, br s), 6,80-6,93 (3H, m), 6,92 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,19-7,24 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,83 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,36 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 418; Encontrado, 418.

50 Preparación 148a: N-[(4R)-7-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]carbamato de terc-butilo



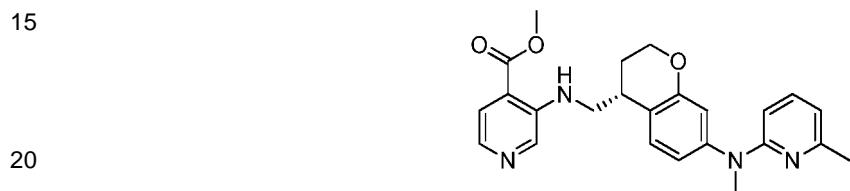
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 27 % a partir de la Preparación 18d y N,6-dimetilpiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 384; Encontrado, 384.

65 Preparación 148b: N-[(4R)-4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il]-N,6-dimetilpiridin-2-amina



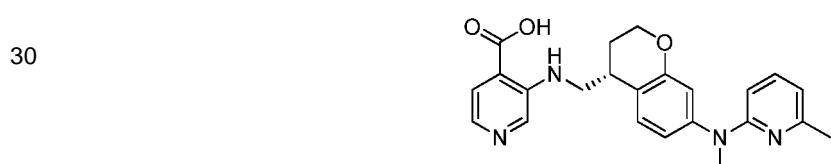
10 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 148a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₇H₂₁N₃O, 284; Encontrado, 284.

Preparación 148c: 3-((4R)-7-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 77 % a partir de la Preparación 148b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₆N₄O₃, 419; Encontrado, 419.

25 Ejemplo 148: Ácido 3-((4R)-7-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 78 % a partir de la Preparación 148c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): □□1,88-2,01 (2H, m), 2,32 (3H, s), 3,09-3,16 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,46-3,54 (1H, m), 3,67-3,73 (1H, m), 4,13-4,21 (2H, m), 6,31 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,50 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 6,64 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,72-6,75 (1H, m), 7,25-7,33 (2H, m), 7,55 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,39 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₄N₄O₃, 405; Encontrado, 405.

Preparación 149a: 1-(aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo

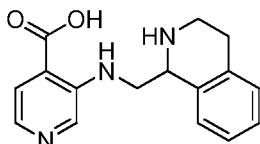


Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,324 ml, 4,18 mmol) a una solución de 1-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,8 mmol) y DIEA (0,812 ml, 4,56 mmol) en DCM (20 mL) a TA y la solución se agitó durante la noche. La solución se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el intermedio mesilato crudo.

55 Este intermedio de mesilato se agitó en DMF (8 mL) con azida de sodio (1,5 g, 22,8 mmol) a 52 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (30 mL), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (30 mL) y se hidrogenó bajo un globo de H₂ en presencia de Pd al 10 %/C durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (MeOH 0 % a 20 %/DCM) dio 250 mg (25 %) del compuesto del título como un aceite transparente. [M+H] Calculado para C₁₅H₂₂N₂O₂, 263; Encontrado, 263.

Ejemplo 149: Ácido 3-[(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ilmetil)amino]piridina-4-carboxílico

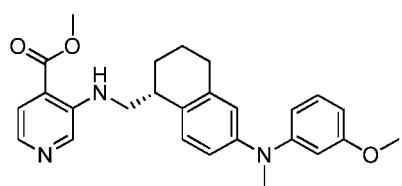
5



Se combinaron Ácido 3-fluoroisonicotínico (135 mg, 0,95 mmol), la Preparación 149a (250 mg, 0,95 mmol) y DIEA (0,17 ml, 0,95 mmol) en DMA (4 mL) y se calentaron a 168 °C en el microondas durante 1 h. La solución se concentró y después el residuo se agitó en TFA al 50 %/DCM (4 mL) durante 1 h. La solución se concentró y el residuo se purificó por *prep*-HPLC para dar 28 mg (7 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,00-3,05 (2H, m), 3,28-3,33 (1H, m), 3,54-3,60 (1H, m), 3,80-3,86 (1H, m), 4,05-4,09 (1H, m), 4,87 (1H, br s), 7,26-7,35 (3H, m), 7,50 (1H, d, *J* = 6,2 Hz), 7,71 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 7,80-7,85 (1H, m), 7,99 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,55 (1H, s), 8,90 (1H, br s), 9,40 (1H, br s). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₇N₃O₂, 284; Encontrado, 284.

Preparación 150a: 3-({[(1R)-6-[(3-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

20



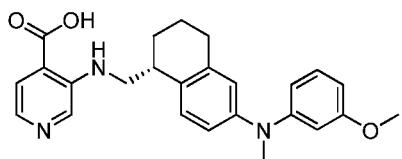
25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 43 % a partir de la Preparación 122a y 3-fluoro-N, 4-dimetilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Encontrado, 432.

30

Ejemplo 150: Ácido 3-({[(1R)-6-[(3-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridinina-4-carboxílico

35

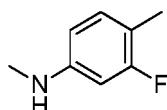


40

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 92 % a partir de la Preparación 150a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,64-1,67 (1H, m), 1,76-1,83 (3H, m), 2,65-2,67 (2H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,41-3,44 (1H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 3,67 (3H, s), 6,40-6,45 (3H, m), 6,80-6,84 (2H, m), 7,09 (1H, t, *J* = 8,1Hz), 7,24 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 4,5 Hz), 7,80 (1H, d, *J* = 3,9 Hz), 8,32 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Encontrado, 418.

Preparación 151a: 3-fluoro-N,4-dimetilanilina

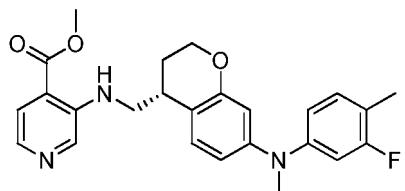
50



A una suspensión de 4-bromo-2-fluoro-1-metilbenceno (1,0 g, 5,3 mmol), KOAc (1,3 g, 13,2 mmol) y Cul (1,2 g, 6,4 mmol) en DMF (20 mL) se añadió metilamina (26,5 mL, 2,0 M en THF, 53,0 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a 100 °C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL 3 3). Las capas orgánicas se lavaron con hidróxido de amonio (50 mL 3 3) y salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄), y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1) para dar 310 mg (42 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₈H₁₀FN, 140; Encontrado, 140.

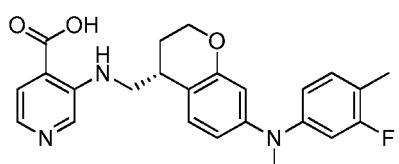
Preparación 151b: 3-(1[(4R)-7-[(3-fluoro-4-metilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

65



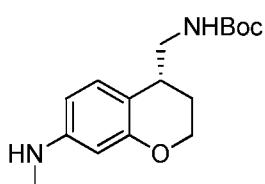
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 58 % a partir de la Preparación 126b y 3-fluoro-N,4-dimetilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₆FN₃O₃, 436; Encontrado, 436.

15 Ejemplo 151: Ácido 3-({[(4R)-7-[(3-fluoro-4-metilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]methyl}amino)piridina-4-carboxílico



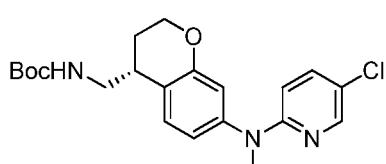
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 93 % a partir de la Preparación 151b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,83-1,89 (1H, m), 1,93-1,98 (1H, m), 2,12 (3H, s), 3,04-3,08 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,42-3,49 (1H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 4,09-4,18 (2H, m), 6,41 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,53 (1H, dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz), 6,62-6,70 (2H, m), 7,06-7,12 (1H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄FN₃O₃, 422; Encontrado, 422.

30 Preparación 152a: N-{[(4R)-7-(methylamino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]methyl}carbamato de terc-butilo



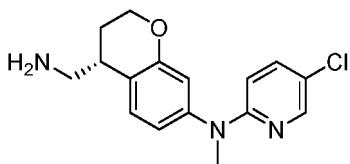
40 A una suspensión de Preparación 18d (1,00 g, 2,91 mmol), KOAc (710 mg, 7,25 mmol), metilamina (15 mL, 2 M en THF) en DMF (30 mL) se añadió Cul (663 mg, 3,49 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se selló y se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se lavó con NaHCO₃ (10 mL) saturada. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar 286 mg (34 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₁₆H₂₄N₂O₃, 293; Encontrado, 293.

45 Preparación 152b: N-{[(4R)-7-[(5-cloropiridin-2-il)(methyl)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]methyl}carbamato de terc-butilo



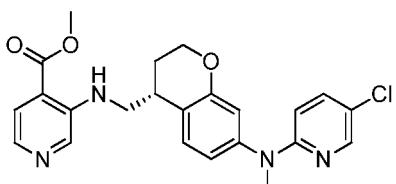
55 A una suspensión de la Preparación 152a (116 mg, 0,40 mmol), 5-bromo-2-cloropiridina (153 mg, 0,80 mmol), S-phos (24 mg, 0,06 mmol) y Cs₂CO₃ (182 mg, 0,56 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió Pd₂dba₃ (36 mg, 0,04 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a 120 °C durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar 63 mg (39 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₂₁H₂₆ClN₃O₃, 404; Encontrado, 404.

60 Preparación 152c: N-[(4R)-4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il]-5-cloro-N-metilpiridin-2-amina



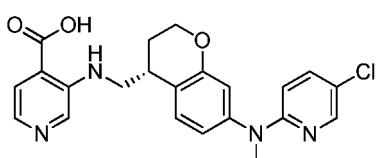
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 97 % a partir de la Preparación 152b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₈ClN₃O, 304; Encontrado, 304.

10 Preparación 152d: 3-((4R)-7-[(5-chloropyridin-2-yl)(methyl)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)methylamino)piridina-4-carboxilato de metilo



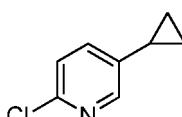
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 47 % a partir de la Preparación 152c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₃ClN₄O₃, 439; Encontrado, 439.

25 Ejemplo 152: Ácido 3-((4R)-7-[(5-chloropyridin-2-yl)(methyl)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)methylamino)piridina-4-carboxílico



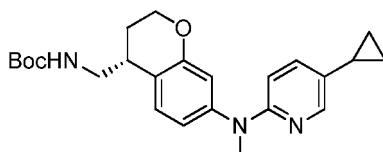
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 70 % a partir de la Preparación 152d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,88-2,21 (2H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,49-3,56 (1H, m), 3,71-3,74 (1H, m), 4,20-4,24 (2H, m), 6,52 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 6,71 (1H, s), 6,78 (1H, dd, *J* = 7,8 Hz), 7,38 (1H, d, *J* = 6,6 Hz), 7,50 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 7,85 (1H, dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz), 8,15 (1H, s), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₁ClN₄O₃, 425; Encontrado, 425.

40 Preparación 153a: 2-cloro-5-ciclopropilpiridina



A una suspensión de 5-bromo-2-cloropiridina (990 mg, 5,15 mmol), Ácido ciclopropilborónico (893 mg, 10,39 mmol) y Cs₂CO₃ (5,082 g, 15,45 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (601 mg, 0,52 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de la filtración, el disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 50:1) para dar 452 mg (57 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. [M+H] Calculado para C₈H₈NCl, 154; Encontrado, 154.

55 Preparación 153b: N-[(4R)-7-[(5-ciclopropilpiridin-2-yl)(methyl)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopyran-4-yl]carbamato de terc-butilo

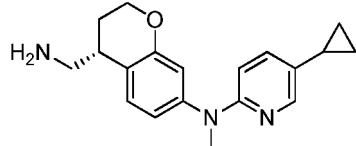


65 A una suspensión de 2-cloro-5-ciclopropilpiridina (333 mg, 2,18 mmol), Preparación 152a (317 mg, 1,09 mmol), S-phos (70 mg, 0,17 mmol) y Cs₂CO₃ (499 mg, 1,53 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió Pd₂dba₃ (101 mg, 0,11 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a 120 °C durante la noche. Después de la filtración, el disolvente se eliminó *al*

vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar 330 mg (75 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₄H₃₁N₃O₃, 410; Encontrado, 410.

Preparación 153c: N-[(4R)-4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il]-5-ciclopropil-N-metilpiridin-2-amina

5



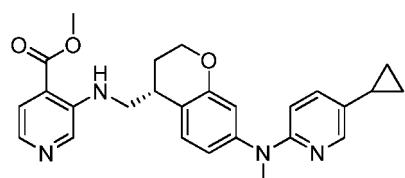
10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 94 % a partir de la Preparación 153b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₃N₃O, 310; Encontrado, 310.

15

Preparación 153d: 3-({[(4R)-7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

20



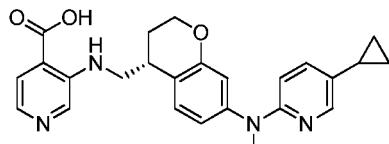
25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 86 % a partir de la Preparación 153d de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₈N₄O₃, 445; Encontrado, 445.

30

Ejemplo 153: Ácido 3-({[(4R)-7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

35



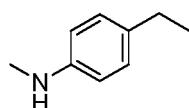
40

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 39 % a partir de la Preparación 153d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,55-0,59 (2H, m), 0,83-0,89 (2H, m), 1,78-2,02 (3H, m), 3,12-3,15 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,48-3,55 (1H, m), 3,72 (1H, dd, *J* = 4,2, 13,5 Hz), 4,14-4,22 (2H, m), 6,53 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,63 (1H, s), 6,74-6,71 (1H, m), 7,12 (1H, dd, *J* = 2,1, 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,00 (1H, s), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₆N₄O₃, 431; Encontrado, 431.

45

Preparación 154a: 4-etil-N-metilanilina

50

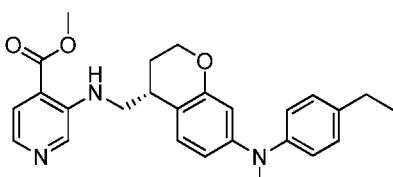


55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 60 % a partir de 4-etilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₉H₁₃N, 136; Encontrado, 136.

60

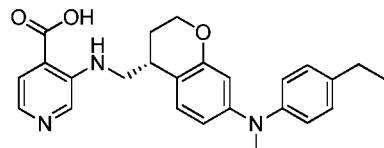
Preparación 154b: 3-({[(4R)-7-[(4-etylfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



65

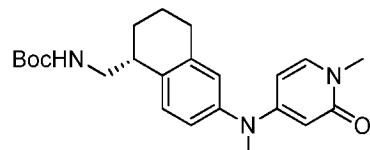
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 48 % a partir de la Preparación 126b y 4-etil-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Encontrado, 432.

- 5 Ejemplo 154: Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-etylfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



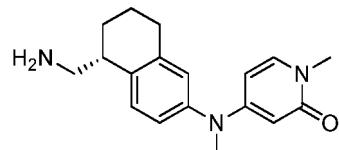
- 10 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 82 % a partir de la Preparación 154b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,15 (3H, t, *J* = 7,5 Hz), 1,80-1,85 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,54 (2H, q, *J* = 7,5 Hz), 3,00-3,04 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,40-3,47 (1H, m), 3,62 (1H, dd, *J* = 5,1, 13,5 Hz), 4,06-4,14 (2H, m), 6,23 (1H, d, *J* = 2,1Hz)), 6,38 (1H, dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz), 6,95 (2H, d, *J* = 8,1Hz), 7,12 (3H, dd, *J* = 3,6, 8,1Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Encontrado, 418.

Preparación 155a: N-[(1R)-6-[metil(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]carbamato de terc-butilo



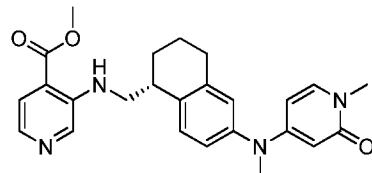
- 25 30 A una suspensión de la Preparación 139a (200 mg, 0,69 mmol), 4-bromo-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (259 mg, 1,38 mmol), S-phos (45 mg, 0,11 mmol) y Cs₂CO₃ (315 mg, 0,97 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió Pd₂dba₃ (64 mg, 0,07 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a 120 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH = 15:1) para dar 162 mg (59 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₃H₃₁N₃O₃, 398; Encontrado, 398.

Preparación 155b: 4-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il](metil)amino}-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona



- 40 45 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 54 % a partir de la Preparación 155a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₃N₃O, 298; Encontrado, 298.

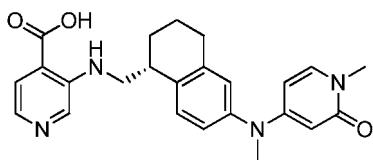
- 50 Preparación 155c: 3-({[(1R)-6-[metil(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



- 60 65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 65 % a partir de la Preparación 155b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₈N₄O₃, 433; Encontrado, 433.

Ejemplo 155: Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

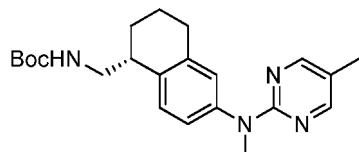
5



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 42 % a partir de la Preparación 155c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,76-1,87 (4H, m), 2,67-2,78 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,42-3,51 (2H, m), 3,60-3,65 (1H, m), 5,45 (1H, s), 5,65-5,67 (1H, m), 6,67 (2H, m), 7,31-7,38 (2H, m), 7,55 (1H, m), 7,82 (1H, s), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$, 418; Encontrado, 419.

Preparación 156a: N-[(1R)-6-[metil(5-metilpirimidin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}carbamato de terc-butilo

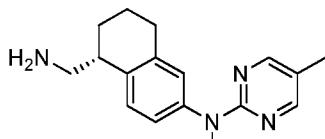
20



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 21 % en la Preparación 139a y 2-cloro-5-metilpirimidina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 155a. [M+H] Calculado para $C_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$, 383; Encontrado, 383.

Preparación 156b: N-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N,5-dimetilpirimidin-2-amina

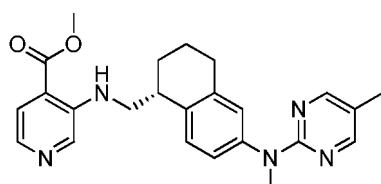
30



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98 % a partir de la Preparación 156a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para $C_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4$, 283; Encontrado, 283.

Preparación 156c: 3-({[(1R)-6-[metil(5-metilpirimidin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

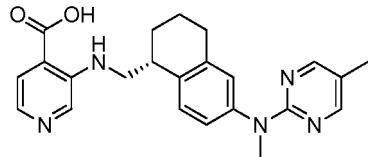
45



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 59 % a partir de la Preparación 156b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para $C_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$, 418; Encontrado, 418.

Ejemplo 156: Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(5-metilpirimidin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

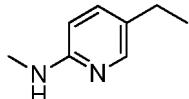
55



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 57 % a partir de la Preparación 156c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,68-1,71 (1H, m), 1,83-1,86 (3H, m), 2,09 (3H, s), 2,67-2,73 (2H, m), 3,09-3,12 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,42-3,48 (1H, m), 3,62 (1H, dd, J = 4,8, 12,8 Hz), 7,02 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,21 (2H, s), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$, 403; Encontrado, 404.

Preparación 157a: 5-etil-N-metilpiridin-2-amina

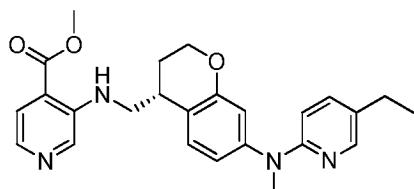
5



Se enfrió una solución de 5-etilpiridin-2-amina (330 mg, 2,70 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C y se añadió n-BuLi (1,2 mL, 3,0 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y después se añadió MeI (423 mg, 2,97 mmol). La reacción se agitó durante 2 h mientras se calentaba a TA. Se añadió agua (10 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar 35 mg (9 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2$, 137; Encontrado, 137.

15 Preparación 157b: 3-({[(4R)-7-[(5-etilpiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

20

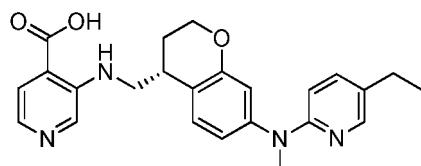


25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 42 % a partir de la Preparación 126b y 5-etil-N-metilpiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$, 433; Encontrado, 433.

30 Ejemplo 157: Ácido 3-({[(4R)-7-[(5-etilpiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

35

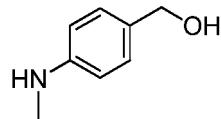


40

45 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 80 % a partir de la Preparación 157b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,13 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,88-2,03 (2H, m), 2,44-2,50 (2H, m), 3,11-3,13 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,47-3,50 (1H, m), 3,67-3,74 (1H, m), 4,17-4,23 (2H, m), 6,56 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,64 (1H, m), 6,72-6,76 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,58 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,83 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$, 419; Encontrado, 419.

Preparación 158a: [4-(metilamino)fenil]metanol

50



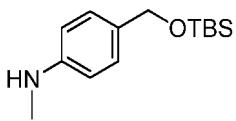
55

A una solución de 4-(metilamino)benzoato de metilo (2,0 g, 12,1 mmol) en THF (30 mL) se le añadió LAH (6,1 mL, 2,4 M en THF, 14,5 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 2 h. La reacción se interrumpió con EtOAc (50 mL) y agua (2 mL). La mezcla se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1) dio 1,0 g (60 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$, 138; Encontrado 138.

60

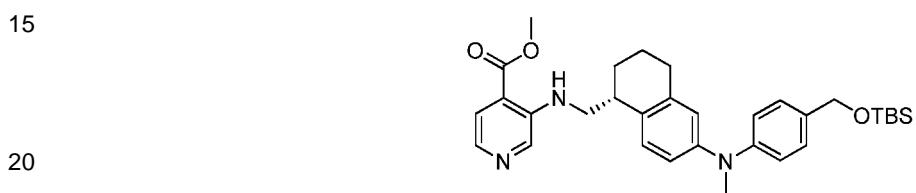
Preparación 158b: 4-{{[terc-butildimethylsilyloxy]metil}-N-metilanilina

65



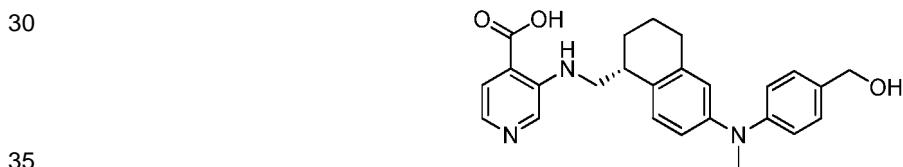
5 A una solución de [4-(metilamino)fenil]metanol (500 mg, 3,7 mmol) e imidazol (248 mg, 3,7 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió TBSCl (548 mg, 3,7 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 40:1) para dar 600 mg (66 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NOSi}$, 252; Encontrado 252.

10 Preparación 158c: 3-((1R)-6-[(4-((tert-butylsilyl)oxi)methyl)fenil]-metilamino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthaleno-1-il]metilamino)piridina-4-carboxilato de metilo



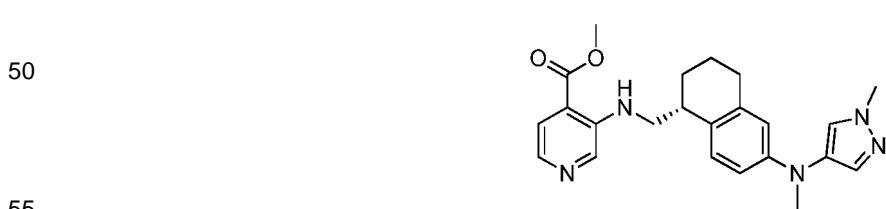
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 158b de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$, 546; Encontrado, 546.

30 Ejemplo 158: Ácido 3-((1R)-6-[(4-(hidroximetil)fenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



40 A una solución de la Preparación 158c (80 mg, 0,15 mmol) en THF (5 mL) se le añadió TBAF (0,29 mL, 1,0 M en THF, 0,29 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 1 h. Agua (5 mL) y LiOH·H₂O (26 mg, 0,60 mmol) se añadieron y la reacción se agitó a TA durante 2 h. El THF se eliminó al vacío y el residuo se acidificó a pH = 5 con una solución acuosa de HCl 1,0 N. El precipitado se filtró y se purificó mediante prep-HPLC para dar 40 mg (65 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,65-1,68 (1H, m), 1,77-1,84 (3H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,41-3,46 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 4,41 (2H, s), 5,01 (1H, br s), 6,72-6,76 (2H, m), 6,92 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,19-7,21 (3H, m), 7,56 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 418; Encontrado, 418.

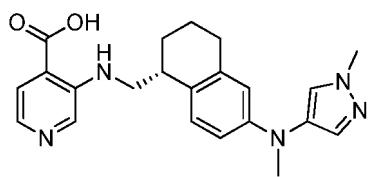
45 Preparación 159a: 3-((1R)-6-[metil(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo



60 A una suspensión a partir de la Preparación 122a (300 mg, 0,796 mmol), N,1-dimetil-1H-pirazol-4-amina (106 mg, 0,955 mmol), S-phos (49 mg, 0,119 mmol) y Cs₂CO₃ (363 mg, 1,114 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió Pd₂dba₃ (73 mg, 0,080 mmol) a TA bajo N₂. La reacción se agitó a 120 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar 100 mg (32 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$, 406; Encontrado, 406.

65 Ejemplo 159: Ácido 3-((1R)-6-[metil(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico

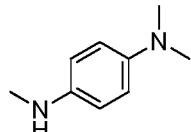
5



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 52 % a partir de la Preparación 159a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,73-1,76 (4H, m), 2,62 (2H, m), 2,91 (1H, s), 3,09 (3H, s), 3,44-3,50 (2H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 3,78 (3H, s), 6,51-6,52 (1H, m), 6,60 (1H, m), 7,07-7,10 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,53-7,54 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,60 (1H, s), 7,78-7,80 (1H, m), 8,29 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$, 392; Encontrado, 392.

Preparación 160a: 1-N,1-N-trimetilbenceno-1,4-diamina

15



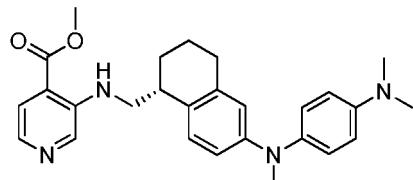
20

El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 52 % a partir de 1-N,1-N-dimetilbenceno-1,4-diamina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para $C_9\text{H}_{14}\text{N}_2$, 151; Encontrado, 151.

25

Preparación 160b: 3-({[(1R)-6-{[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

30



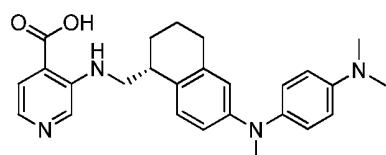
35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 23 % a partir de la Preparación 122a y la Preparación 160a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para $C_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$, 445; Encontrado, 445.

40

Ejemplo 160: Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

45



50

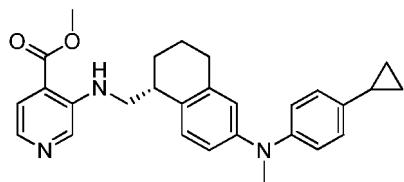
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 11 % a partir de la Preparación 164b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,61-1,64 (1H, m), 1,75-1,80 (3H, m), 2,60-2,61 (2H, m), 2,88 (6H, s), 2,97-2,98 (1H, m), 3,12 (3H, s), 3,48-3,52 (2H, m), 6,42-6,49 (2H, m), 6,73 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,97 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,30 (1H, s). [M+H]

55

Calculado para $C_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$, 431; Encontrado, 431.

Preparación 161a: 3-({[(1R)-6-{[4-ciclopropilfenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

60



65

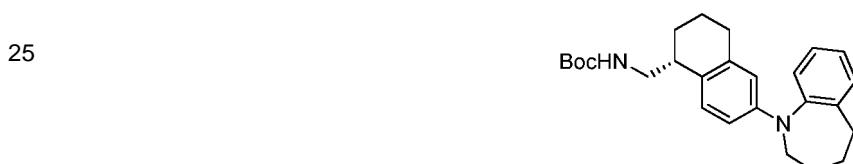
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28 % a partir de la Preparación 122a y 4-ciclopropil-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₈H₃₁N₃O₂, 442; Encontrado, 442.

- 5 Ejemplo 161: Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 93 % a partir de la Preparación 161a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,56-0,60 (2H, m), 0,84-0,90 (2H, m), 1,60-1,63 (1H, m), 1,75-1,86 (4H, m), 2,62-2,64 (2H, m), 2,97-3,01 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,34-3,41 (1H, m), 3,50-3,56 (1H, m), 6,65-6,69 (2H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,31 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₇H₂₉N₃O₂, 428; Encontrado, 428.

- 20 Preparación 162a: N-[(1R)-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]carbamato de terc-butilo



- 30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 69 % a partir de la Preparación 6d y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina de acuerdo con el procedimiento general esbozado de la Preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₆H₃₄N₂O₂, 407; Encontrado, 407.

- 35 Preparación 162b: [(1R)-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



- 45 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 162a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₂₁H₂₆N₂, 307; Encontrado, 307.

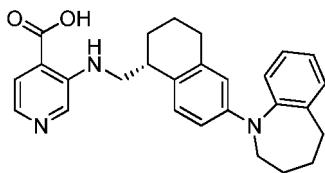
- Preparación 162c: 3-({[(1R)-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



- 55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 76 % a partir de la Preparación 162b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₈H₃₁N₃O₂, 442; Encontrado, 442.

- 60 Ejemplo 162: Ácido 3-({[(1R)-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

5

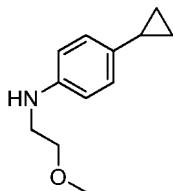


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 65 % a partir de la Preparación 145c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,56-1,89 (8H, m), 2,58 (4H, br s), 2,93-2,99 (1H, m), 3,32-3,39 (1H, m), 3,47-3,60 (3H, m), 6,28 (1H, s), 6,33-6,37 (1H, m), 7,04-7,11 (2H, m), 7,14-7,26 (2H, m), 7,30-7,36 (1H, m), 7,56 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,36 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 428; Encontrado, 428.

Preparación 163a: 4-ciclopropil-N-(2-metoxietil)anilina

15

20

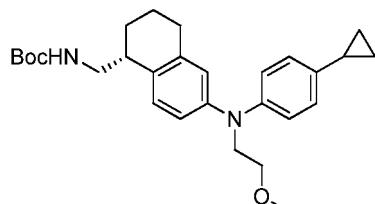


Se añadió cloruro de metoxiacetilo (0,55 ml, 6,0 mmol) a una solución de 4-ciclopropilanilina (800 mg, 6,0 mmol) y DIEA (1,05 ml, 6,0 mmol) en DCM y la reacción se agitó a TA durante 2 h. La reacción se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró para dar N-(4-ciclopropifenil)-2-metoxiacetamida bruta.

A una solución de esta N-(4-ciclopropifenil)-2-metoxiacetamida en THF (20 mL) se le añadió LAH (5,0 mL, 2,4 M en THF, 12 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 2 h. La solución se diluyó con agua (0,5 mL) y EtOAc (30 mL), se secó (Na_2SO_4) y concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0 % a 15 % de MeOH/DCM) dio 912 mg (79 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $C_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$, 192; Encontrado, 192.

Preparación 163b: N-[(1R)-6-[(4-ciclopropifenil)(2-metoxietil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metilcarbamato de terc-butilo

40

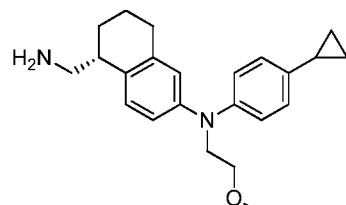


45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 69 % a partir de la Preparación 6d y 4-cicloprop-N-(2-metoxietil)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para $C_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$, 451; Encontrado, 451.

Preparación 163c: (5R)-5-(aminometil)-N-(4-ciclopropifenil)-N-(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina

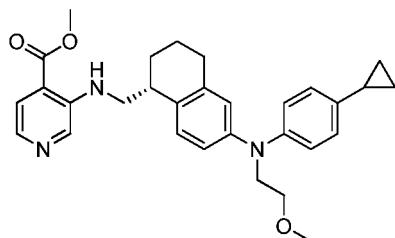
55



60

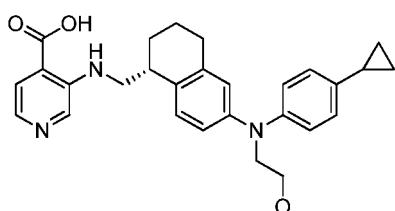
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 163b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para $C_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$, 351; Encontrado, 351.

Preparación 163d: 3-((1R)-6-[(4-ciclopropifenil)(2-metoxietil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



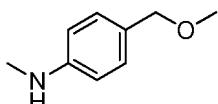
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 72 % a partir de la Preparación 163c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₃₀H₃₅N₃O₃, 486; Encontrado, 486.

15 Ejemplo 163: Ácido 3-((1R)-6-[(4-ciclopropilfenil)(2-metoxietil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]methyl)amino)piridina-4-carboxílico



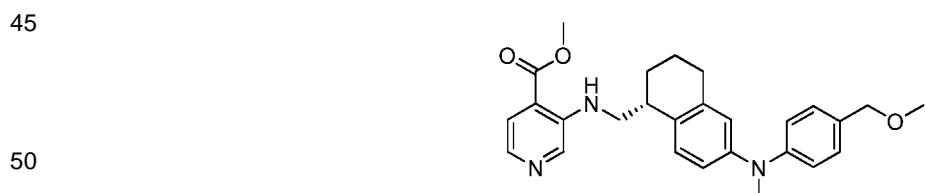
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 65 % a partir de la Preparación 163d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,58-0,62 (2H, m), 0,85-0,91 (2H, m), 1,61-1,67 (1H, m), 1,71-1,85 (4H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 2,99-3,03 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,37-3,57 (4H, m), 3,75-3,80 (2H, m), 6,65 (1H, s), 6,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,89 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,55 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,81 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,32 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₉H₃₃N₃O₃, 472; Encontrado, 472.

Preparación 164a: 4-(metoximetil)-N-metilanilina



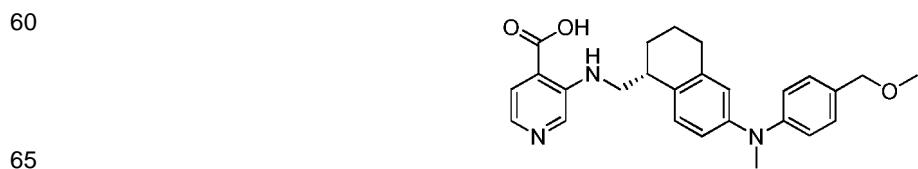
40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 22 % a partir de 4-metoximetilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₉H₁₃NO, 152; Encontrado, 152.

Preparación 164b: 3-((1R)-6-[(4-(metoximetil)fenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]methyl)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 23 % a partir de la Preparación 122a y 4-(metoximetil)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado de la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₇H₃₁N₃O₃, 446; Encontrado, 446.

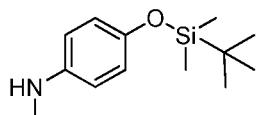
Ejemplo 164: Ácido 3-((1R)-6-[(4-(metoximetil)fenil)(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 33 % a partir de la Preparación 164b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,59-1,79 (4H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,02-3,04 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,31-3,40 (1H, m), 3,51-3,54 (1H, m), 4,28 (2H, s), 6,77-6,88 (4H, m), 7,14-7,24 (3H, m), 7,54 (1H, d, *J* = 4,2 Hz), 7,80 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,31 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Encontrado, 432.

Preparación 165a: 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-N-metilanilina

10



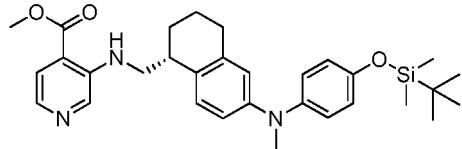
15

Una solución de 4-(metilamino)fenol (5,0 g, 29 mmol), TBDMSCl (4,8 g, 32 mmol) e imidazol (9,9 g, 0,15 mol) en DCM se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar 3,0 g (43 %) del compuesto del título como un aceite verde oscuro. [M+H] Calculado para C₁₃H₂₃NOSi, 238; Encontrado, 238.

20

Preparación 165b: 3-({[(1*R*)-6-((4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]fenil)-(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

25



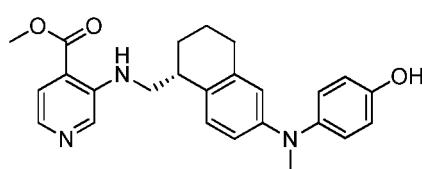
30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 36 % a partir de la Preparación 122a y 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₃₁H₄₁N₃O₃Si, 532; Encontrado, 532.

35

Preparación 165c: 3-({[(1*R*)-6-[(4-hidroxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

40



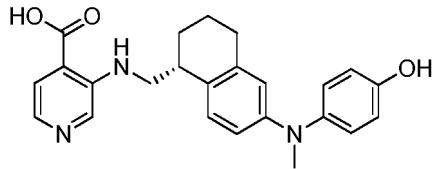
45

A una solución de la Preparación 165b (733 mg, 1,37 mmol) en THF (10 mL) se le añadió TBAF (3 mL, 3 mmol, 1 M) lentamente. La mezcla se agitó a TA durante 20 min. Se añadió EtOAc (10 mL) y después agua (10 mL) a la solución. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 2:1) para dar 576 mg (100 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Encontrado, 418.

50

Ejemplo 165: Ácido 3-({[(1*R*)-6-[(4-hidroxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

55



60

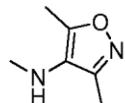
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 88 % a partir de la Preparación 165c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,59-1,81 (4H, m), 2,48-2,58 (2H, m), 2,92-3,00 (1H, m), 3,10 (3H, s), 3,27-3,51 (2H, m), 6,41 (1H, s), 6,46 (1H, dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz), 7,33 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,91 (2H, d,

65

J = 8,7 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,1Hz), 7,53 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,78 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,27 (1H, s), 9,26 (1H, br s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Encontrado, 404.

Preparación 166a: N,3,5-trimetil-1,2-oxazol-4-amina

5



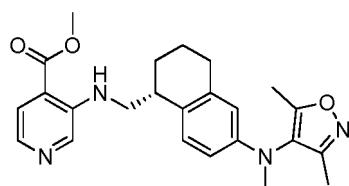
10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 33 % a partir de dimetil-1,2-oxazol-4-amina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₆H₁₀N₂O, 127; Encontrado, 127.

15

Preparación 166b: 3-({[(1R)-6-[(dimetil-1,2-oxazol-4-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

20



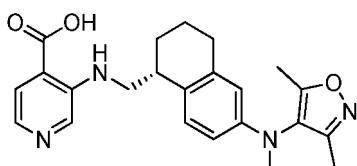
25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 36 % a partir de la Preparación 122a y N,3,5-trimetil-1,2-oxazol-4-amina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₈N₄O₃, 421; Encontrado, 421.

30

Ejemplo 166: Ácido 3-({[(1R)-6-[(dimetil-1,2-oxazol-4-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

35



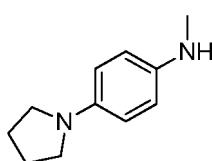
40

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 91 % a partir de la Preparación 166b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,61-1,64 (1H, m), 1,73-1,82 (3H, m), 1,95 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,62-2,66 (2H, m), 2,96-3,00 (1H, m), 3,09 (3H, s), 3,38-3,41 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 6,31-6,33 (2H, m), 7,10 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,53 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 7,80 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 8,31 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₆N₄O₃, 407; Encontrado, 407.

45

Preparación 167a: N-metil-4-(pirrolidin-1-il)anilina

50



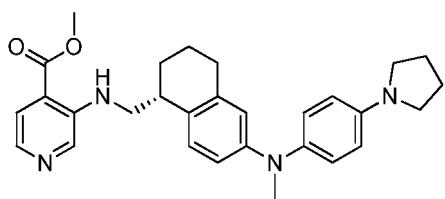
55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 74 % a partir de 4-(pirrolidin-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₁₁H₁₆N₂, 177; Encontrado, 177.

60

Preparación 167b: 3-({[(1R)-6-{metil[4-(pirrolidin-1-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

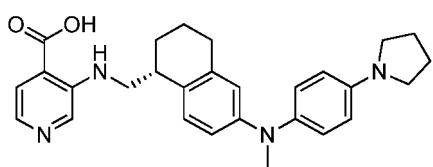
65



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55 % a partir de la Preparación 122a y N-metil-4-(pirrolidin-1-yl)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₉H₃₄N₄O₂, 471; Encontrado, 471.

Ejemplo 167: Ácido 3-((1R)-6-{methyl[4-(pirrolidin-1-yl)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)methylamino)piridina-4-carboxílico

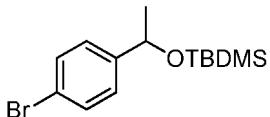
15



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 77 % a partir de la Preparación 167b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,58-1,62 (1H, m) 1,69-1,78 (3H, m), 1,89-1,94 (4H, m), 2,55-2,58 (2H, m), 2,92-2,96 (1H, m), 3,09 (3H, s), 3,30-3,33 (4H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,46-3,49 (1H, m), 6,36 (1H, s), 6,42 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,52 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,29 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₈H₃₂N₄O₂, 457; Encontrado, 457.

30 Preparación 168a: [1-(4-bromofenil)etoxi](terc-butil)dimetilsilano

35

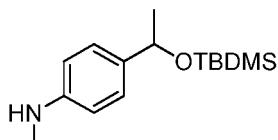


40 A una solución de 1-(4-bromofenil) etan-1-ol (2,8 g, 13,93 mmol) e imidazol (2,84 g, 41,79 mmol) en DMF (35 mL) se añadió TBDMSCl (4,18 g, 27,86 mmol) a TA y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua (70 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL 3 3). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1) para dar 4,08 g (95 %) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Preparación 168b: 4-{1-[(terc-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-N-metilanilina}

45

50

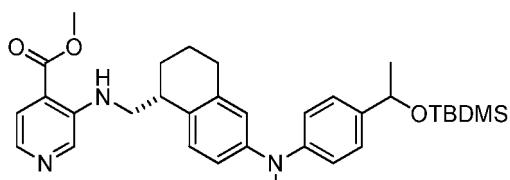


55 A una suspensión a partir de la Preparación 168a (1,0 g, 3,18 mmol), KOAc (780 mg, 7,96 mmol) y metilamina (16 mL, 2 M en THF) en DMF (30 mL) se añadió Cul (728 mg, 3,83 mmol) a TA bajo N₂. El recipiente de reacción se selló y se agitó a 100 °C durante la noche. Después de la filtración, la solución se diluyó con hidróxido de amonio (10 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar 490 mg (58 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. [M+H] Calculado para C₁₅H₂₇NOSi, 266; Encontrado, 266.

60

Preparación 168c: 3-[(6-[(1-[(terc-butyldimethylsilyloxy)ethyl]amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metilo)amino]piridina-4-carboxilato de metilo

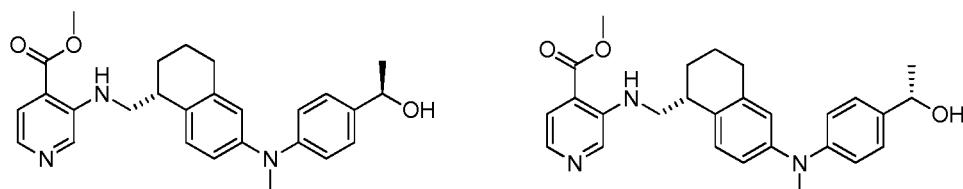
65



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 32 % a partir de la Preparación 122a y la Preparación 168b de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₃₃H₄₅N₃O₃Si, 560; Encontrado, 560.

15 Preparación 168d: 3-((6-((4-((1R)-1-hydroxyethyl)phenyl)methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methyl)amino)pyridina-4-carboxilato de metilo; y

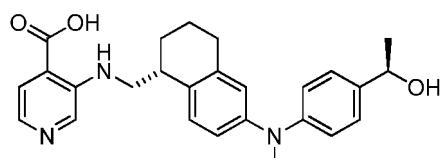
15 Preparación 169d: 3-((6-((4-((1S)-1-hydroxyethyl)phenyl)methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methyl)amino)pyridina-4-carboxilato de metilo



30 A una solución de la Preparación 168c (333 mg, 0,60 mmol) en THF (5 mL) se le añadió TBAF (1,2 mL, 1,0 M en THF, 1,2 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 1 h. La solución se diluyó con EtOAc (30 mL) y agua (10 mL) y se acidificó a pH=5 con HCl 5N. Esta mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL 3 3), se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na₂SO₄) y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) para dar 142 mg (54 %) del racemato en forma de un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₂₇H₃₁N₃O₃, 446; Encontrado, 446.

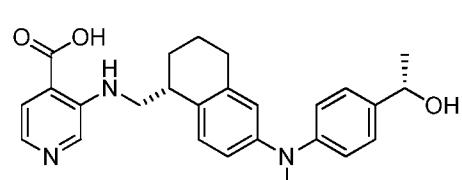
35 La separación por *prep*-HPLC quiral (Columna: Chiracel IA 5 um 4,6 × 250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 80:20; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T: 30 °C) dio 50 mg (30 %) a partir de la Preparación 168d (8,622 min) y 55 mg (33 %) a partir de la Preparación 169d (9,751 min), cada uno como un sólido amarillo. La asignación del estereocentro de hidroxietilo es arbitraria.

40 Ejemplo 168: Ácido 3-((6-((4-((1R)-1-hydroxyethyl)phenyl)methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methyl)amino)pyridina-4-carboxílico



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 15 % a partir de la Preparación 168d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,30 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 1,63-1,67 (1H, m), 1,77-1,84 (3H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 3,03-3,05 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,39-3,41 (1H, m), 3,42-3,44 (1H, m), 3,54-3,58 (1H, m), 4,64-4,66 (1H, m), 5,01 (1H, s), 6,71- 6,75 (2H, m), 6,92 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,19-7,24 (3H, m), 7,56 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,33 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Encontrado, 432.

Ejemplo 169: Ácido 3-((6-((4-((1S)-1-hydroxyethyl)phenyl)methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methyl)amino)pyridina-4-carboxílico

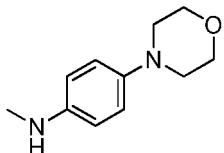


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 17 % a partir de la Preparación 169d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,30 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,63-1,67 (1H, m), 1,75-1,82 (3H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,99-3,04 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,34-3,38 (2H, m), 3,50-3,55 (1H, m), 4,63-4,67 (1H, m), 5,01 (1H, s), 6,71-6,75 (2H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20-7,23 (3H, m), 7,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,24 (1H, s). [M+H]

5 Calculado para $C_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 432; Encontrado, 432.

10 Preparación 170a: N-metil-4-(morpholin-4-il)anilina

15

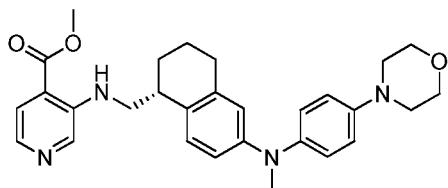


20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 48 % a partir de 4-(morpholin-4-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para $C_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, 193; Encontrado, 193.

25 Preparación 170b: 3-({[(1R)-6-{metil[4-(morpholin-4-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

25

30

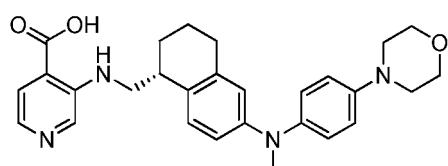


35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 46 % a partir de la Preparación 122a y N-metil-4-(morpholin-4-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para $C_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$, 487; Encontrado, 487.

40 Ejemplo 170: Ácido 3-({[(1R)-6-{metil[4-(morpholin-4-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

40

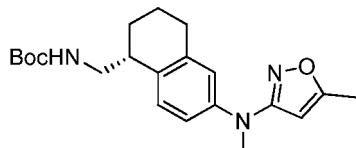
45



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 66 % a partir de la Preparación 166b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,62-1,63 (1H, m), 1,79-1,80 (3H, m), 2,60-2,63 (2H, m) 2,97-2,99 (1H, m), 3,05-3,07 (4H, m), 3,14 (3H, s), 3,31-3,36 (1H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,72-3,74 (4H, m), 6,51 (1H, m), 6,55-6,57 (1H, m), 6,91-6,99 (4H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,26 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$, 473; Encontrado, 473.

55 Preparación 171a: N-{{(1R)-6-[metil(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}carbamato de terc-butilo

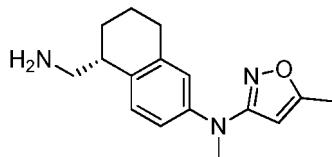
60



65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55 % a partir de la Preparación 6d y N, 5-dimetil-1,2-oxazol-3-amina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para $C_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 372; Encontrado, 372.

Preparación 171b: N-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N,5-dimetil-1,2-oxazol-3-amina

5



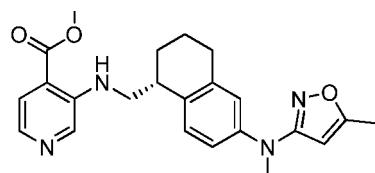
10

El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 171a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₆H₂₁N₃O, 272; Encontrado, 272.

15

Preparación 171c: 3-({[(1R)-6-[metil(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

20



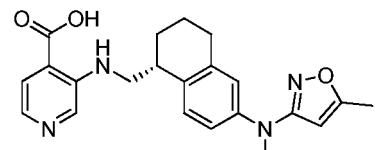
25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 69 % a partir de la Preparación 171b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₆N₄O₃, 407; Encontrado, 407.

30

Ejemplo 171: Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

35



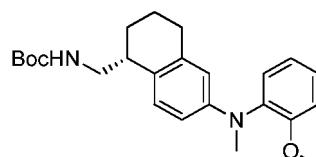
40

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 72 % a partir de la Preparación 171c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,67-1,86 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,63-2,71 (2H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,33-3,65 (2H, m), 5,80 (1H, s), 6,98-7,04 (2H, m), 7,31 (1H, d, *J* = 6,1 Hz), 7,66 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,87 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 8,39 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₄N₄O₃, 393; Encontrado, 393.

45

Preparación 172a: N-[(1R)-6-[(2-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]carbamato de terc-butilo

50

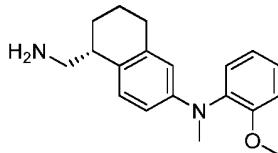


55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 39 % a partir de la Preparación 6d y 2-metoxi-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₄H₃₂N₂O₃, 397; Encontrado, 397.

Preparación 172b: (5R)-5-(aminometil)-N-(2-metoxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina

60

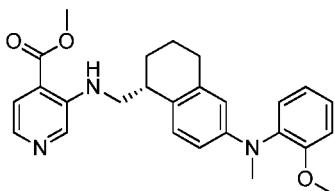


65

El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 172a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₄N₂O, 297; Encontrado, 297.

- 5 Preparación 172c: 3-({[(1R)-6-[(2-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

10

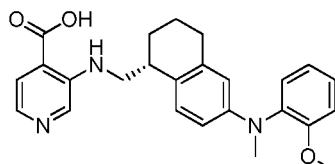


15

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 44 % a partir de la Preparación 172b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Encontrado, 432.

- 20 Ejemplo 172: Ácido 3-({[(1R)-6-[(2-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridinina-4-carboxílico

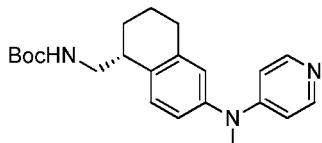
25



- 30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 47 % a partir de la Preparación 172c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,55-1,65 (1H, m), 1,71-1,82 (3H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 2,87-2,91 (1H, m), 3,10 (3H, s), 3,25-3,35 (2H, m), 3,73 (3H, s), 6,26-6,31 (2H, m), 6,95-7,15 (4H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,96 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Encontrado, 418.

- 35 Preparación 173a: N-[(1R)-6-[metil(piridin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]carbamato de terc-butilo

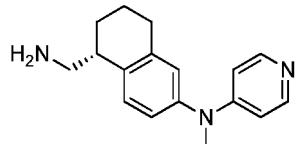
40



- 45 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 59 % a partir de la Preparación 6d y 4-metilaminopiridina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₉N₃O₂, 368; Encontrado, 368.

Preparación 173b: N-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N-metilpiridina-4-amina

50

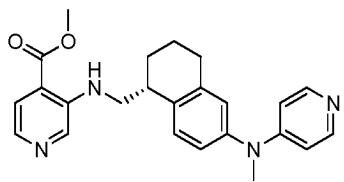


55

- El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 173a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₇H₂₁N₃, 268; Encontrado, 268.

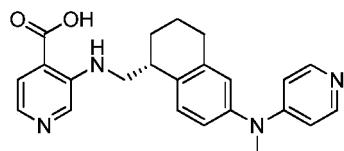
- 60 Preparación 173c: 3-({[(1R)-6-[metil(piridin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

65



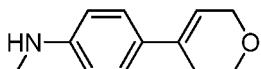
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 42 % a partir de la Preparación 173b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₆N₄O₂, 403; Encontrado, 403.

10 Ejemplo 173: Ácido 3-((1R)-6-[methyl(pyrrolidin-4-yl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methyl)aminopyridina-4-carboxílico



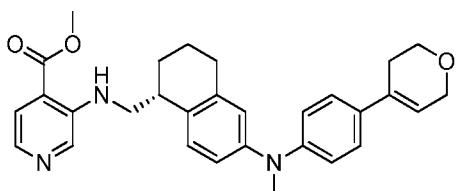
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 23 % a partir de la Preparación 173c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1,75-1,84 (1H, m), 1,96-2,05 (3H, m), 2,78-2,95 (2H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,55-3,60 (2H, m), 6,84-6,87 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,08 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,78 (2H, br s), 8,09-8,13 (3H, m). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₄N₄O₂, 389; Encontrado, 389.

25 Preparación 174a: 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-yl)-N-metilanilina



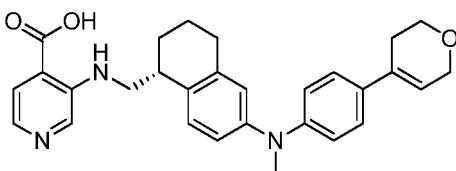
35 A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihidro-2H-pirano (800 mg, 3,8 mmol), S- Phos (160 mg, 0,38 mmol), Pd₂(dba)₃ (72 mg, 0,08 mmol) y K₃PO₄ (96 mg, 3,8 mmol) en tolueno/ H₂O (100 mL/20 mL) se añadió 4-bromo-N-metilanilina (712 mg, 3,84 mmol) bajo N₂. Despues de agitar a 115 °C durante la noche, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar 550 mg (76 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₁₂H₁₅NO, 190; Encontrado, 190.

40 Preparación 174b 3-((1R)-6-[(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-yl)fenil)(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methyl)aminopyridina-4-carboxilato de metilo



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 15 % a partir de la Preparación 122a y 4- (3,6-dihidro-2H-piran-4-yl)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₃₀H₃₃N₃O₃, 484; Encontrado, 484.

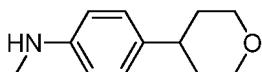
55 Ejemplo 174: Ácido 3-((1R)-6-[(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-yl)fenil)(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthaleno-1-yl)methyl)aminopyridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 32 % a partir de la Preparación 174b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,62-1,63 (1H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 2,38-2,42 (2H, m), 2,67-2,69 (2H, m), 3,05-3,08 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,46-3,49 (2H, m), 3,76-3,84 (4H, m), 4,17-4,18 (2H, m), 6,09 (1H, s), 6,80-6,86 (4H, t, *J* = 9,0 Hz), 7,22-7,24 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,28-7,31 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,73-7,75 (1H, d, *J* = 5,7 Hz), 7,87-7,89 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,39 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₉H₃₁N₃O₃, 470; Encontrado, 470.

Preparación 175a: N-metil-4-(oxan-4-il)anilina

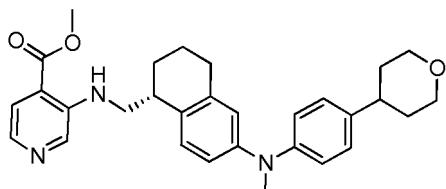
10



15 A una solución del compuesto 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-metilanilina (200 mg, 1,05 mmol) en EtOAc (20 mL) bajo N₂ se añadió Pd al 10 %/C (50 mg) a TA. La reacción se agitó durante la noche a 1 atm de H₂. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar 180 mg (89 %) como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₁₂H₁₅NO, 190; Encontrado, 190.

20 Preparación 175b: 3-({[(1R)-6-{metil[4-(oxan-4-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metilo}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

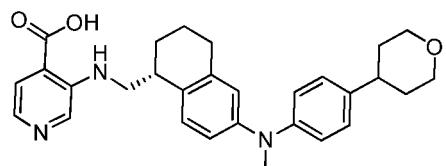
25



30

35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 44 % a partir de la Preparación 122a y N-metil-4-(oxan-4-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado de la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₃₀H₃₅N₃O₃, 486; Encontrado, 486. Ejemplo 175: Ácido 3-({[(1R)-6-{metil[4-(oxan-4-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metilo}amino)piridina-4-carboxílico

40

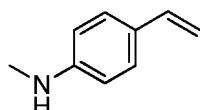


45 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 93 % a partir de la Preparación 175b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,57-1,64 (5H, m) 1,75-1,78 (3H, m), 2,62-2,65 (3H, m), 3,00-3,03 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,35-3,44 (3H, m), 3,51-3,53 (1H, m), 3,89-3,93 (2H, m), 6,70-6,73 (2H, m), 6,88 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,11 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,18 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 7,1 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,33 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₉H₃₃N₃O₃, 472; Encontrado, 472.

50

Preparación 176a: 4-etenil-N-metilanilina

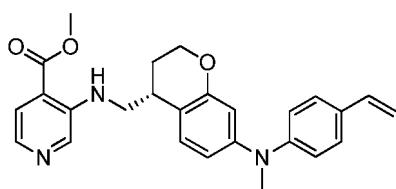
55



60 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 13 % a partir de 4-etenilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₉H₁₁N, 134; Encontrado, 134.

65 Preparación 176b: 3-({[(4R)-7-[(4-etenilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metilo}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

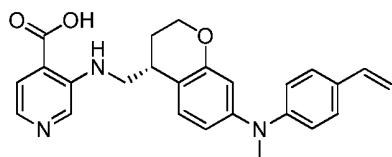
65



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 38 % a partir de la Preparación 126b y 4-etenil-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₇N₃O₃, 430; Encontrado, 430.

Ejemplo 176: Ácido 3-((4R)-7-[(4-etenilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

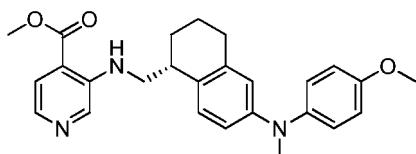
15



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98 % a partir de la Preparación 176b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,87-1,97 (2H, m), 3,05-3,08 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,42-3,49 (1H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 4,11-4,18 (2H, m), 5,06-5,10 (1H, m), 5,60-5,66 (1H, m), 6,42-6,43 (1H, m), 6,53-6,67 (2H, m), 6,90 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 8,1Hz), 7,33 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,36 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₅N₃O₃, 416; Encontrado, 416.

30 Preparación 177a: 3-((1R)-6-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

35

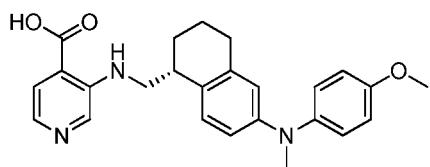


40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 52 % a partir de la Preparación 122a y 4-metoxi-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Encontrado, 432.

Ejemplo 177: Ácido 3-((1R)-6-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridinina-4-carboxílico

45

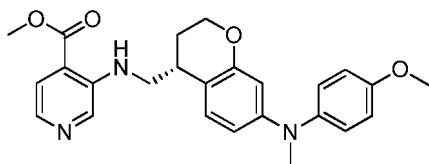
50



55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 84 % a partir de la Preparación 177a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,60-1,81 (4H, m), 2,59-2,63 (2H, m), 2,99-3,01 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,37-3,56 (2H, m), 3,72 (3H, s), 6,49-6,54 (2H, m), 6,87-6,90 (2H, m), 6,99-7,02 (2H, m), 7,09 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,77 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 7,87 (1H, d, *J* = 5,4 Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Encontrado, 418.

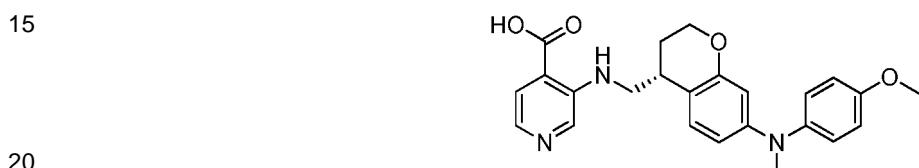
60 Preparación 178a: 3-((4R)-7-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

65



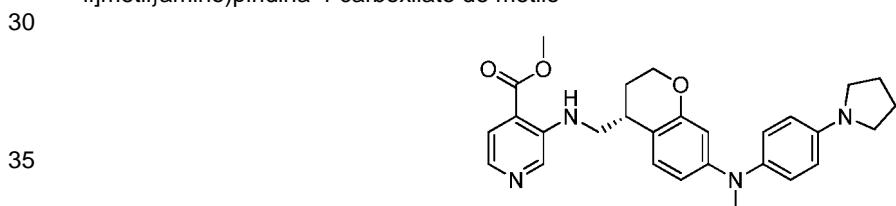
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 51 % a partir de la Preparación 126b y 4-metoxi-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₄, 434; Encontrado, 434.

Ejemplo 178: Ácido 3-((4R)-7-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihdro-2H-1-benzopiran-4-il)methyl)amino)piridinina-4-carboxílico



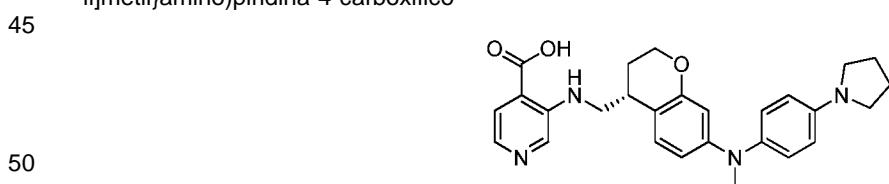
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 84 % a partir de la Preparación 178a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,80-1,94 (2H, m), 2,97-3,01 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,31-3,38 (1H, m), 3,41-3,46 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,04-4,12 (2H, m), 6,08 (1H, s), 6,22-6,25 (1H, m), 6,89-6,92 (2H, m), 7,02-7,07 (3H, m), 7,56 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₄, 420; Encontrado, 420.

Preparación 179a: 3-((4R)-7-{methyl[4-(pirrolidin-1-yl)fenil]amino}-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il)methyl)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 35 % a partir de la Preparación 126b y N-metil-4-(pirrolidin-1-yl)anilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado de la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₈H₃₂N₄O₃, 473; Encontrado, 473.

Ejemplo 179: Ácido 3-((4R)-7-{methyl[4-(pirrolidin-1-yl)phenyl]amino}-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico



55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 87 % a partir de la Preparación 179a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,79-1,80 (1H, m), 1,86-1,87 (5H, m), 2,97-2,98 (1H, m), 3,25-3,26 (3H, m), 3,38-3,39 (4H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,55-3,56 (1H, m), 3,59-3,61 (2H, m), 5,96-5,97 (1H, m), 6,12-6,14 (1H, m), 6,52-6,56 (2H, m), 6,99-7,02 (3H, m), 7,53-7,55 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,80-7,82 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,36 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₇H₃₀N₄O₃, 459; Encontrado, 459.

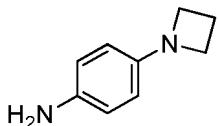
Preparación 180a: 1-(4-nitrofenil)azetidina



5 Se añadió 1-fluoro-4-nitrobenceno (5,0 g, 35,5 mmol) a una suspensión de azetidina-HCl (3,98 g, 42,55 mmol) y K₂CO₃ (7,34 g, 53,19 mmol) en EtOH (100 mL) a TA y la reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar el compuesto 700 mg (11 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₉H₁₀N₂O₂, 180; Encontrado, 180.

Preparación 180b: 4-(azetidin-1-il)anilina

10



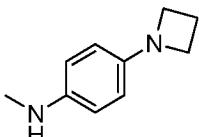
15

15 Se añadió Pd al 10 %/C (70 mg) a una solución de 1-(4-nitrofenil)azetidina (0,7 g, 3,9 mmol) en EtOH (15 mL) a TA bajo N₂. Después de agitar por debajo de 50 psi H₂ durante la noche, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar 580 mg (99 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para C₉H₁₂N₂, 149; Encontrado, 149.

20

Preparación 180c: 4-(azetidin-1-il)-N-metilanilina

25

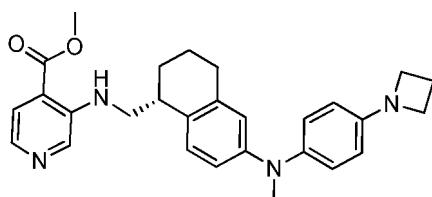


30

30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento global del 73 % a partir de 4-(azetidin-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₄N₂, 163; Encontrado, 163.

35 Preparación 180d: 3-({[(1R)-6-{[4-(azetidin-1-il)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino) piridina-4-carboxilato de metilo

35

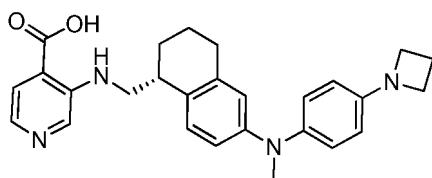


40

45 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % a partir de la Preparación 122a y 4-(azetidin-1-il)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₈H₃₂N₄O₂, 457; Encontrado, 457.

50 Ejemplo 180: Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(azetidin-1-il)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

50

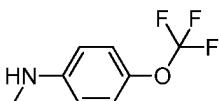


55

60 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 73 % a partir de la Preparación 180d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,59-1,64 (1H, m), 1,70-1,81 (3H, m), 2,24-2,29 (2H, m), 2,56-2,60 (2H, m), 2,95-3,06 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,30-3,42 (1H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,3-3,79 (4H, m), 6,42-6,45 (4H, m), 6,93-6,95 (2H, m), 7,06-7,08 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,83 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₇H₃₀N₄O₂, 443; Encontrado, 443.

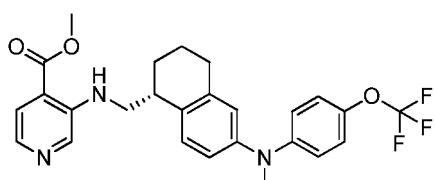
65 Preparación 181a: N-metil-4-(trifluorometoxi)anilina

65



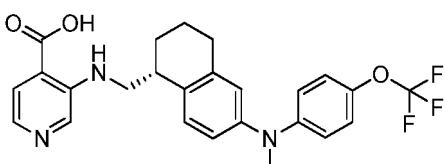
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 68 % a partir de 4-(trifluorometoxi)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₈H₈F₃NO 192; Encontrado, 192.

10 Preparación 181b: 3-({[(1R)-6-{metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



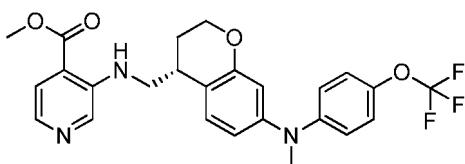
15 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 67 % a partir de la Preparación 122a y N-metil-4-(trifluorometoxi)anilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado de la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₆F₃N₃O₃, 486; Encontrado, 486.

25 Ejemplo 181: Ácido 3-({[(1R)-6-{metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



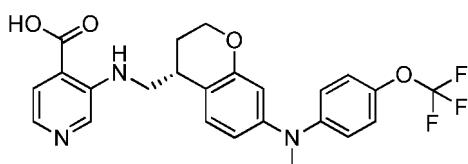
30 35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 94 % a partir Preparación 181b de la de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,63-1,84 (4H, m), 2,65-2,69 (2H, m), 3,18-3,20 (1H, m), 3,25 (3H, s) 3,40-3,47 (1H, m), 3,55-3,61 (1H, m), 6,85-6,88 (4H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,1Hz), 7,82 (1H, d, J = 5,1Hz), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₄F₃N₃O₃, 472; Encontrado, 472.

40 Preparación 182a: 3-({[(4R)-7-{metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



45 50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 32 % a partir de la Preparación 126b y N-metil-4-(trifluorometoxi)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₄F₃N₃O₄, 488; Encontrado, 488.

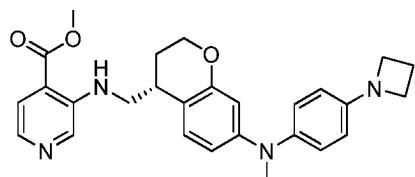
55 Ejemplo 182: Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



60 65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 89 % a partir de la Preparación 182a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,87-1,98 (2H, m), 3,05-3,10 (1H, m), 3,24 (3H, s),

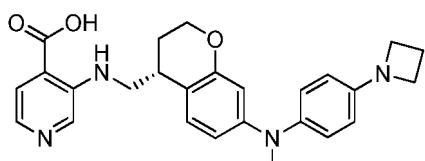
3,44-3,51 (1H, m), 3,64-3,70 (1H, m), 4,12-4,19 (2H, m), 6,45 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,55-6,59 (1H, m), 6,94-6,96 (2H, m), 7,18-7,26 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{24}H_{22}F_3N_3O_4$, 474; Encontrado, 474.

- 5 Preparación 183a: 3-({[(4R)-7-{{[4-(azetidin-1-il)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



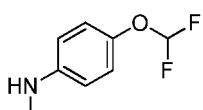
10
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 51 % a partir de la Preparación 126b y 4-(azetidin-1-il)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para $C_{27}H_{30}N_4O_3$, 459; Encontrado, 459.

- 20 Ejemplo 183: Ácido 3-({[(4R)-7-{{[4-(azetidin-1-il)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



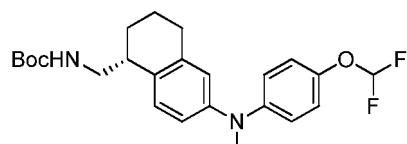
25
30
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 81 % a partir de la Preparación 183a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,82-1,95 (2H, m), 2,24-2,31 (2H, m), 2,94-2,97 (1H, m), 3,07 (3H, s), 3,29-3,37 (1H, m), 3,50-3,58 (1H, m), 3,74-3,79 (4H, m), 4,02-4,13 (2H, m), 5,99 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,16 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz), 6,40 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,25 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{26}H_{28}N_4O_3$, 445; Encontrado, 445.

Preparación 184a: 4-(difluorometoxi)-N-metilanilina



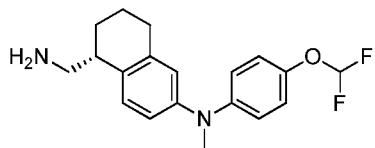
40
45 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 82 % a partir de 4-(difluorometoxi)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. 1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$): δ 2,82 (3H, s), 3,75 (1H, br s), 6,37 (1H, t, $J = 75,0$ Hz), 6,56 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 8,4$ Hz). [M+H] Calculado para $C_8H_9F_2NO$, 174; Encontrado, 174.

- 50 Preparación 184b: N-{{(1R)-6-{{[4-(difluorometoxi)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}carbamato de terc-butilo



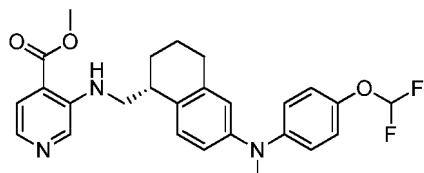
55
60 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 59 % a partir de la Preparación 6d y la Preparación 184a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para $C_{24}H_{30}F_2N_2O_3$, 433; Encontrado, 433.

Preparación 184c: (5R)-5-(aminometil)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



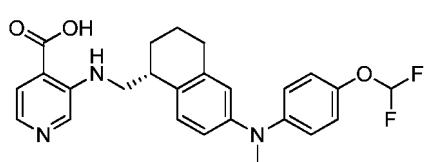
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 184b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₂F₂N₂O, 333; Encontrado, 333.

- 10 Preparación 184d: 3-((1R)-6-[(4-(difluorometoxi)fenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxilato de metilo



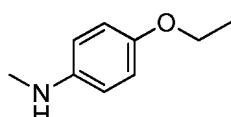
- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 76 % a partir de la Preparación 184c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₇F₂N₃O₃, 468; Encontrado, 468.

Ejemplo 184: Ácido 3-((1R)-6-[(4-(difluorometoxi)fenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxílico



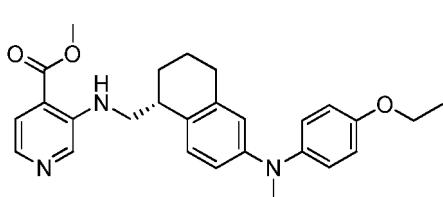
- 30
- 35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 84 % a partir de la Preparación 184d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,64-1,91 (4H, m), 2,65-2,70 (2H, m), 3,03-3,07 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,40-3,46 (1H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 6,76-6,80 (2H, m), 6,90-7,28 (6H, m), 7,56 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,77 (1H, br s), 7,82 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,33 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₅F₂N₃O₃, 454; Encontrado, 454.

Preparación 185a: 4-etoxy-N-metilanilina



- 45 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 61 % a partir de 4-etoxyanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₉H₁₃NO, 152; Encontrado, 152.

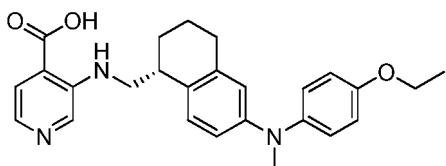
Preparación 185b: 3-((1R)-6-[(4-etoxyfenil)(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxilato de metilo



- 55
- 60 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28 % a partir de la Preparación 122a y 4-etoxy-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₇H₃₁N₃O₃, 446; Encontrado, 446.

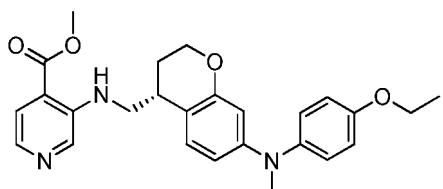
Ejemplo 185: Ácido 3-((1R)-6-[(4-etoxyfenil)(methyl)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)methylamino)piridina-4-carboxílico

5



- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 33 % a partir de la Preparación 185b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,32 (3H, t, *J* = 6,9 Hz), 1,62-1,78 (4H, m), 2,62-2,63 (2H, m), 2,95-2,97 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,26-3,33 (1H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 3,99 (2H, q, *J* = 6,9 Hz), 6,51-6,57 (2H, m), 6,88 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,00 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,12 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 7,77 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,20 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Encontrado, 432.
- 15 Preparación 186a: 3-((4R)-7-[(4-ethoxyphenyl)(methyl)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)methylamino)piridina-4-carboxilato de metilo

20



25

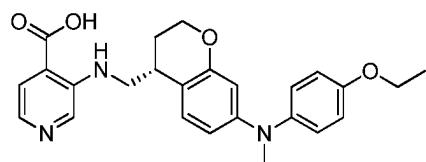
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 58 % a partir de la Preparación 126b y 4-ethoxi-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₄, 448; Encontrado, 448.

30

Ejemplo 186: Ácido 3-((4R)-7-[(4-ethoxyphenyl)(methyl)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)methylamino)piridina-4-carboxílico

35

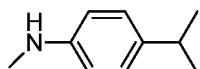
40



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 94 % a partir de la Preparación 186a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,32 (3H, t, *J* = 6,8 Hz), 1,81-1,84 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,99-3,02 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,39-3,45 (1H, m), 3,59-3,63 (1H, m), 4,00 (2H, q, *J* = 6,8 Hz), 4,06-4,16 (2H, m), 6,10 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 6,25 (2H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,0 Hz), 6,91 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,04 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,07 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,03-7,09 (3H, m), 7,56 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₄, 434; Encontrado, 434.

50

Preparación 187a: N-metil-4-(propan-2-il)anilina

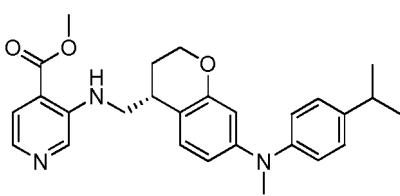


55

Una mezcla de 1-bromo-4-isopropilbenceno (1,0 g, 5,03 mmol), metilamina (25 mL, 50,0 mmol), Cul (1,15 g, 6,0 mmol), KOAc (1,24 g, 12,6 mmol) y DMF (30 mL) en un tubo sellado bajo N₂ se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar 254 mg (34 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₅N, 150; Encontrado, 150.

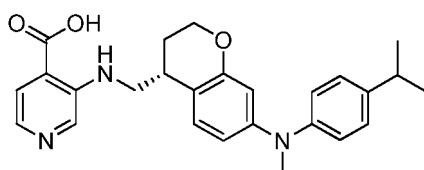
Preparación 187b: 3-((4R)-7-{metil[4-(propan-2-il)fenil]amino}-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)methylamino)piridina-4-carboxilato de metilo

65



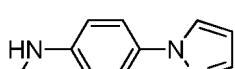
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 57 % a partir de la Preparación 126b y N-metil-4-(propan-2-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₇H₃₁N₃O₃, 446; Encontrado, 446.

15 Ejemplo 187: Ácido 3-((4R)-7-{methyl[4-(propan-2-yl)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopyran-4-yl)methylamino)piridina-4-carboxílico



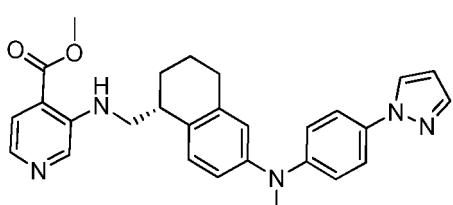
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 187b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,19 (6 H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,83-1,99 (2H, m), 2,81-2,88 (1H, m), 3,02-3,05 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,44-3,48 (1H, m), 3,62-3,66 (1H, m), 4,09-4,19 (2H, m), 6,25 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 6,40 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 1,6 Hz), 6,97 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,13 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,17 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Encontrado, 432.

30 Preparación 188a: N-metil-4-(1H-pirazol-1-il)anilina



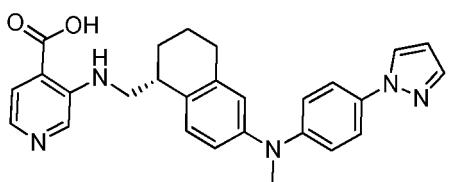
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 98 % a partir de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₁N₃, 174; Encontrado, 174.

40 Preparación 188b: 3-((1R)-6-{methyl[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)methylamino)piridina-4-carboxilato de metilo



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 32 % a partir de la Preparación 122a y N-metil-4-(1H-pirazol-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₈H₂₉N₅O₂, 468; Encontrado, 468.

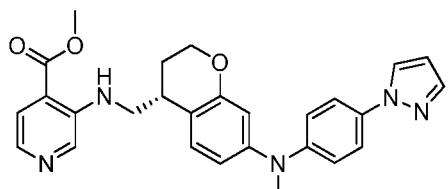
55 Ejemplo 188: Ácido 3-((1R)-6-{methyl[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)methylamino)piridina-4-carboxílico



65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 57 % a partir de la Preparación 188b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,64-1,69 (1H, m), 1,79-1,85 (3H, m), 2,67-2,70 (2H,

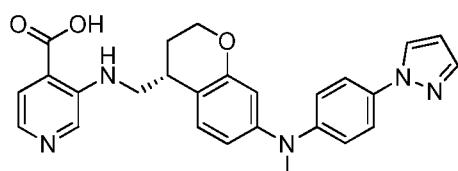
m), 3,07-3,08 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,42-3,47 (1H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,84 (1H, s), 6,86 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (1H, s), 7,83 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,35 (2H, s). [M+H] Calculado para $C_{27}H_{27}N_5O_2$, 454; Encontrado, 454.

- 5 Preparación 189a: 3-({[(4R)-7-{metil[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



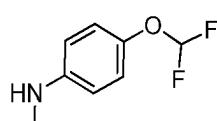
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 52 % a partir de la Preparación 126b y N-metil-4-(1H-pirazol-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para $C_{27}H_{27}N_5O_3$, 470; Encontrado, 470.

- 20 Ejemplo 189: Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



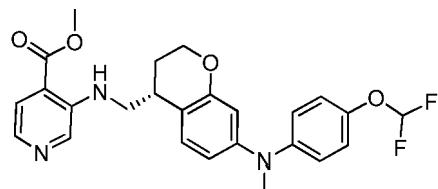
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 83 % a partir de la Preparación 189a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,85-1,90 (1H, m), 1,97-2,02 (1H, m), 3,07-3,10 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,46-3,52 (1H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 4,11-4,22 (2H, m), 6,43 (1H, s), 6,50 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,08 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,70 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,38 (1H, s), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{26}H_{25}N_5O_3$, 456; Encontrado, 456.

Preparación 190a: 4-(difluorometoxi)-N-metilanilina



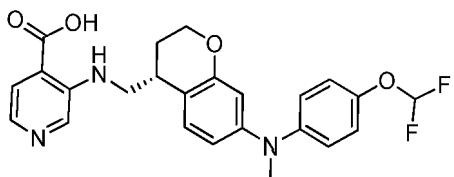
45 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 29 % a partir de 4-(difluorometoxi)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para $C_8H_9F_2NO$, 174; Encontrado, 174.

- 50 Preparación 190b: 3-({[(4R)-7-{[4-(difluorometoxi)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



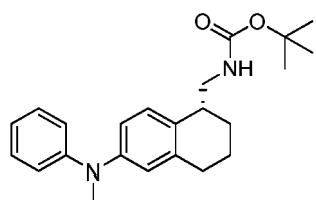
60 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 75 % a partir de la Preparación 126b y 4-(difluorometoxi)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado de la Preparación 126c. [M+H] Calculado para $C_{25}H_{25}F_2N_3O_4$, 470; Encontrado, 470.

- 65 Ejemplo 190: Ácido 3-({[(4R)-7-{[4-(difluorometoxi)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



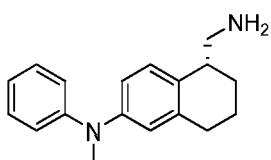
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 89 % a partir de la Preparación 190b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,83-1,87 (1H, m), 1,94-2,01 (1H, m), 3,04-3,08 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,43-3,49 (1H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 6,34 (1H, s), 6,47 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, t, J = 74,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$, 456; Encontrado, 456.

15 Preparación 191a: (solo como referencia) N-[(1R)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metilcarbamato de terc-butilo



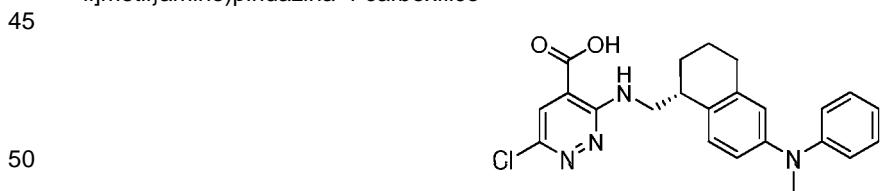
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 69 % a partir de la Preparación 6d y N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general de la Preparación 9a. [M+H] Calculado para $C_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 367; Encontrado, 367.

30 Preparación 191b: (solo como referencia) (5R)-5-(aminometil)-N-metil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 96 % a partir de la Preparación 191a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para $C_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 267; Encontrado, 267.

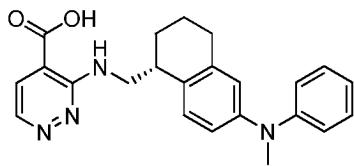
Preparación 191c: (solo como referencia) Ácido 6-cloro-3-((1R)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilamino)piridazina-4-carboxílico



55 Se combinó una solución 0,3 M de la Preparación 191b (132 mg, 0,5 mmol) en 1-butanol con ácido 3,6-dicloropiridazina-4-carboxílico (97 mg, 0,5 mmol) y DIEA (304 mL, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 80 °C durante 14 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron *al vacío*. El sólido naranja resultante (190 mg) se llevó adelante sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,59-1,90 (m, 4 H) 2,62-2,73 (m, 2 H) 3,10-3,17 (m, 1H) 3,22 (s, 3 H) 3,56-3,69 (m, 1H) 3,80-3,92 (m, 1H) 6,76-6,94 (m, 5 H) 7,19-7,27 (m, 3 H) 7,75-7,79 (m, 1H) 8,15-8,28 (m, 1H). [M+H] Calculado para $C_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$, 423; Encontrado, 423.

Ejemplo 191: (solo como referencia) Ácido 3-((1R)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilamino)piridazina-4-carboxílico

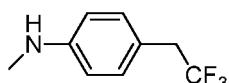
5



Se trató una solución de la Preparación 191c (171 mg, 0,4 mmol) en MeOH (7,1 mL) con formato de amonio (51 mg, 0,8 mmol) y Pd al 10 %/C (Degussa) (25 mg). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C con el uso de irradiación de microondas durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de un lecho corto de Celite, lavando con MeOH (20x30 mL). El filtrado resultante se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC para dar 21 mg (14 %) del compuesto del título como un sólido de color tostado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,61-1,91 (m, 4 H) 2,61-2,74 (m, 2 H) 3,06-3,18 (m, 1H) 3,22 (s, 3 H) 3,53-3,68 (m, 1H) 3,85-3,96 (m, 1H) 6,75-6,89 (m, 3 H) 6,89-6,95 (m, 2 H) 7,19-7,28 (m, 3 H) 7,67-7,75 (m, 1H) 8,10-8,17 (m, 1H) 8,57-8,63 (m, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₄N₄O₂, 389; Encontrado, 389.

Preparación 192a: N-metil-4-(2,2,2-trifluoroethyl)anilina

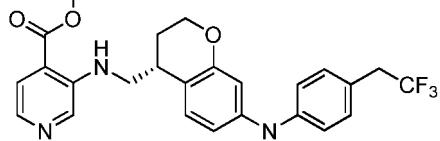
20



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 77 % a partir de 1-bromo-4-(2,2,2-trifluoroethyl)benceno de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 187a. [M+H] Calculado para C₉H₁₀F₃N, 190; Encontrado, 190.

Preparación 192b: 3-({[(4R)-7-{[methyl[4-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-yl}methyl}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

30



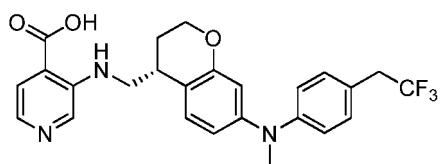
35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 47 % a partir de la Preparación 126b y N-metil-4-(2,2,2-trifluoroethyl)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₆F₃N₃O₃, 486; Encontrado, 486.

40

Ejemplo 192: Ácido 3-({[(4R)-7-{[methyl[4-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopiran-4-yl}methyl}amino)piridina-4-carboxílico

45

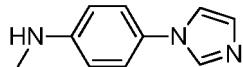


50

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 88 % a partir de la Preparación 192b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,84-1,88 (1H, m), 1,95-2,02 (1H, m), 3,06-3,10 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,46-3,58 (3H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 4,11-4,22 (2H, m), 6,42 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,20-7,23 (3H, m), 7,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,40 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₄F₃N₃O₃, 472; Encontrado, 472.

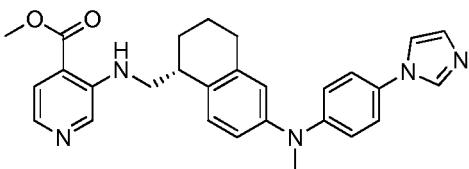
Preparación 193a: 4-(1H-imidazol-1-il)-N-metilanilina

60



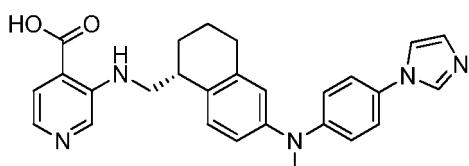
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 33 % a partir de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₁N₃, 174; Encontrado, 174.

Preparación 193b: 3-({[(1R)-6-{[4-(1H-imidazol-1-il)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



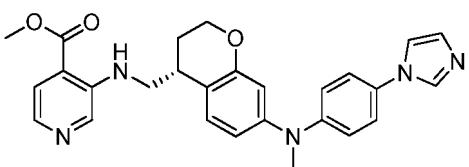
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 43 % a partir de la Preparación 122a y 4-(1H-imidazol-1-il)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₈H₂₉N₅O₂, 468; Encontrado, 468.

15 Ejemplo 193: Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(1H-imidazol-1-il)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



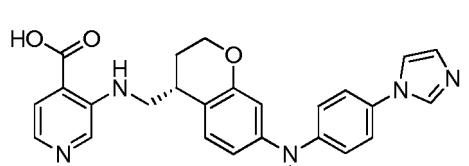
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 82 % a partir de la Preparación 193b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,64-1,69 (1H, m), 1,79-1,85 (3H, m), 2,66-2,71 (2H, m), 3,07-3,08 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,39-3,44 (1H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 6,86-6,90 (2H, m), 6,97-6,99 (2H, m), 7,07 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,46 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,57-7,62 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,11 (1H, s), 8,31 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₇H₂₇N₅O₂, 454; Encontrado, 454.

Preparación 194a: 3-({[(4R)-7-{[4-(1H-imidazol-1-il)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



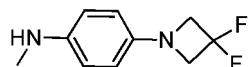
40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 72 % a partir de la Preparación 126b y 4-(1H-imidazol-1-il)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₇H₂₇N₅O₃, 470; Encontrado, 470.

45 Ejemplo 194: Ácido 3-({[(4R)-7-{[4-(1H-imidazol-1-il)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



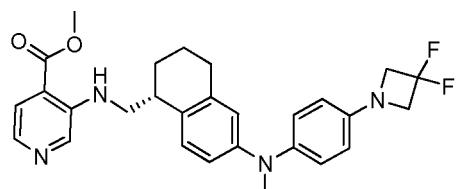
55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 81 % a partir de la Preparación 194a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,87-1,90 (1H, m), 1,98-2,00 (1H, m), 3,06-3,09 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,43-3,48 (1H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 4,13-4,20 (2H, m), 6,46 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,04-7,08 (3H, m), 7,25 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,50 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,58 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,64 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,13 (1H, s), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₅N₅O₃, 456; Encontrado, 456.

Preparación 195a: 4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-metilanilina



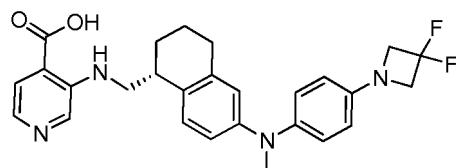
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 10 % a partir de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina de acuerdo con el esquema general esbozado para las Preparaciones 180a, 180b y 180c. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₂F₂N₂, 199; Encontrado, 199.

10 Preparación 195b: 3-((1R)-6-{[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo



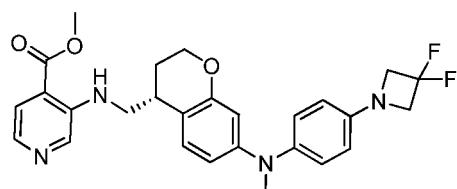
15 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 39 % a partir de la Preparación 122a y 4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₇H₂₈F₂N₄O₂, 479; Encontrado, 479.

25 Ejemplo 195: Ácido 3-((1R)-6-{[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



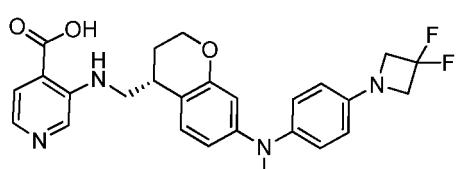
30 35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 195b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,59-1,65 (1H, m), 1,76-1,81 (3H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 2,96-3,01 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,33-3,41 (1H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 4,24 (4H, t, *J* = 12,3 Hz), 6,48 (1H, s), 6,51 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,57 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,00 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,09 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,32 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₇H₂₈F₂N₄O₂, 479; Encontrado, 479.

40 Preparación 196a: 3-((4R)-7-{[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzo-piran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



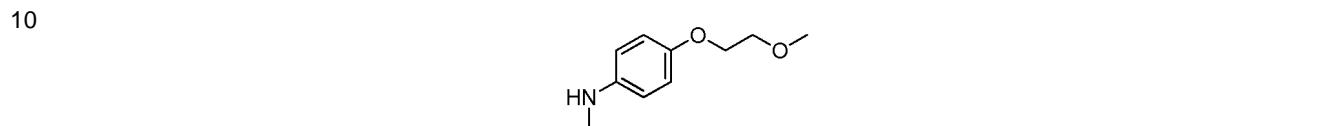
45 50 55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 35 % a partir de la Preparación 126b y 4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₇H₂₈F₂N₄O₃, 495; Encontrado, 495.

Ejemplo 196: Ácido 3-((4R)-7-{[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 86 % a partir de la Preparación 196a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,78-1,86 (1H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,97-3,02 (1H, m), 3,12 (3H, s), 3,40-3,47 (1H, m), 3,59-3,65 (1H, m), 4,05-4,14 (2H, m), 4,25 (4H, t, *J* = 12,0 Hz), 6,07 (1H, s), 6,23 (1H, d, *J* = 6,6 Hz), 6,58 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,03 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 6,6 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 3,9 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 3,9 Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₆F₂N₄O₃, 481; Encontrado, 481.

Preparación 197a: 4-(2-metoxietoxi)-N-metilanilina



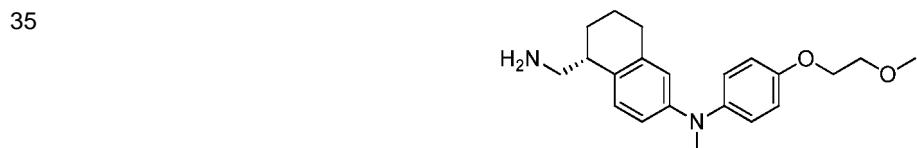
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 88 % a partir de 4-(2-metoxietoxi)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₅NO₂, 182; Encontrado, 182.

20 Preparación 197b: N-[(1*R*)-6-{[4-(2-metoxietoxi)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]carbamato de terc-butilo



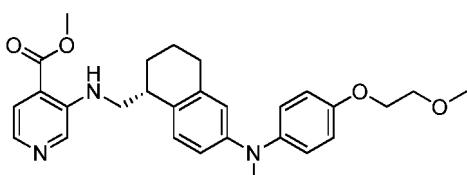
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 53 % a partir de la Preparación 6d y la Preparación 197a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₆H₃₆N₂O₄, 441; Encontrado, 441.

Preparación 197c: (5*R*)-5-(aminometil)-N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



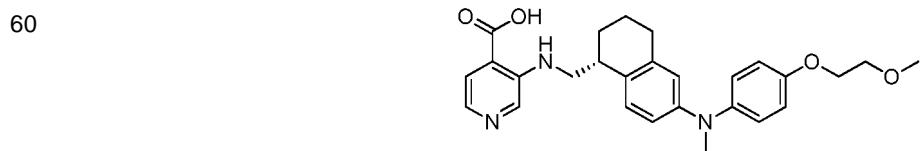
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 197b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₂₁H₂₈N₂O₂, 341; Encontrado, 341.

45 Preparación 197d: 3-({[(1*R*)-6-{[4-(2-metoxietoxi)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-



55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 52 % a partir de la Preparación 197c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₈H₃₃N₃O₄, 476; Encontrado, 476.

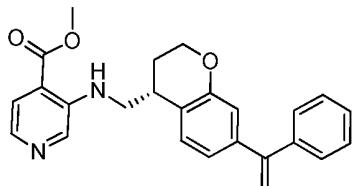
Ejemplo 197: Ácido 3-({[(1*R*)-6-{[4-(2-metoxietoxi)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 62 % a partir de la Preparación 197d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,60-1,79 (4H, m), 2,0-2,65 (2H, m), 2,98-3,02 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,38-3,54 (2H, m), 3,65 (2H, s), 4,06 (2H, s), 6,51-6,58 (2H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (1H, br s), 7,82 (1H, br s), 7,84 (1H, br s), 8,32 (1H, br s), 13,4 (1H, br s). [M+H] Calculado para $C_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$, 462; Encontrado, 462.

Preparación 198a: 3-({[(4R)-7-(1-feniletenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metillamino}piridina-4-carboxilato de metilo

10

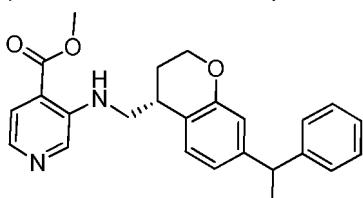


15

A una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenil-vinil)-[1,3,2]dioxaborolano (612 mg, 2,66 mmol), S-Phos (55 mg, 0,13 mmol), Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,0665 mmol) y K₃PO₄ (708 mg, 3,33 mmol) en ACN/H₂O (30 mL/10 mL) se añadió Preparación 126b (500 mg, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C bajo N₂ durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1) para dar 200 mg (38 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para $C_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 401; Encontrado, 401.

25 Preparación 198b: 3-({[(4R)-7-(1-feniletil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridin-4-carboxilato de metilo

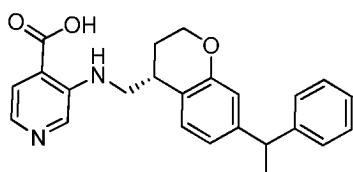
30



35 Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de la Preparación 198a (0,1 g, 0,25 mmol) en EtOH (15 ml) bajo N₂ a TA. Después de agitar a 50 psi de H₂ durante la noche, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar 50 mg (50 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para $C_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$, 403; Encontrado, 403.

40 Ejemplo 198: Ácido 3-({[(4R)-7-(1-feniletil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

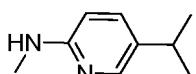
45



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 83 % a partir de la Preparación 198b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,52 (3H, d, J = 7,2 Hz) 1,80-1,90 (1H, m), 1,91-1,99 (1H, m), 3,03-3,09 (1H, m), 3,43-3,49 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 4,04 (1H, t, J = 7,2 Hz), 4,09-4,18 (2H, m), 6,64 (1H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,14-7,29 (6H, m), 7,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 389; Encontrado, 389.

55 Preparación 199a: 5-isopropil-N-metilpiridin-2-amina

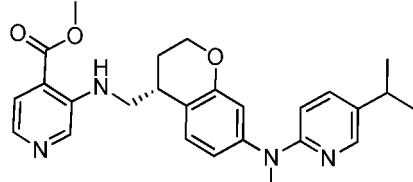
60



Una solución de 5-isopropil-piridin-2-ilamina (0,5 g, 3,67 mmol) en THF seco se purgó con N₂ y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota n-BuLi (1,62 mL, 4,04 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y luego se añadió gota a gota yodometano (0,25 mL, 4,04 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche mientras se calentaba a TA. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc en PE del 10 % al 30 %) para dar 200 mg (36 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para $C_9\text{H}_{14}\text{N}_2$, 151; Encontrado, 151.

Preparación 199b: 3-({[(4R)-7-{metil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

5



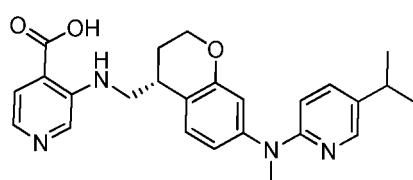
10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 65 % a partir de la Preparación 126b y 5-isopropil-N-metilpiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₆H₃₀N₄O₃, 447; Encontrado, 447.

15

Ejemplo 199: Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

20



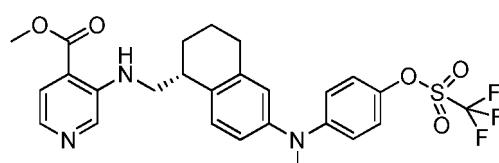
25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 82 % a partir de la Preparación 199b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,16 (6H, d, *J* = 7,2 Hz), 1,85-1,93 (1H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,73-2,84 (1H, m), 3,09-3,16 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,48-3,56 (1H, m), 3,69-3,75 (1H, m), 4,12-4,26 (2H, m), 6,57 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,64 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,74 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, 1,8 Hz), 7,32 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,36 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,04 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 8,42 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₈N₄O₃, 433; Encontrado, 433.

35

Preparación 200a: 3-({[(1R)-6-{metil[4-(trifluorometanosulfoniloxy)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

40



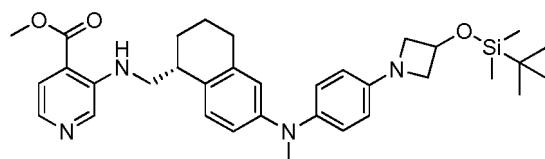
45

A una solución de la Preparación 165c (576 mg, 1,37 mmol) y piridina (217 mg, 2,75 mmol) en THF (10 ml) se añadió Tf₂O (407 mg, 1,44 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 2:1) para dar 553 mg (73 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₆F₃N₃O₅S, 550; Encontrado, 550.

50

Preparación 200b: 3-({[(1R)-6-{[4-{3-[terc-butildimethylsilyloxi]azetidin-1-il}fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

55

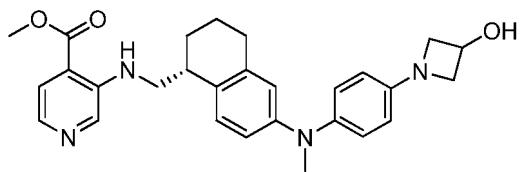


60

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55 % a partir de la Preparación 200a y 3-[(terc-butildimethylsilyloxi)oxi]azetidina de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₃₄H₄₆N₄O₃Si, 587; Encontrado, 587.

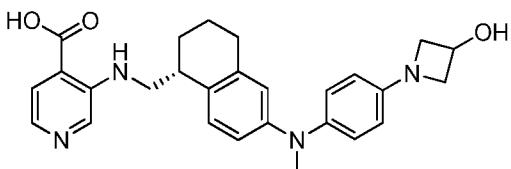
65

Preparación 200c: 3-({[(1R)-6-{[4-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



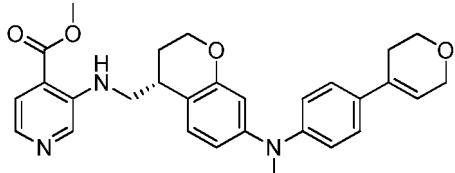
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 89 % a partir de la Preparación 200b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 165c. [M+H] Calculado para C₂₈H₃₂N₄O₃, 473; Encontrado, 473.

10 Ejemplo 200: Ácido 3-((1R)-6-[[4-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



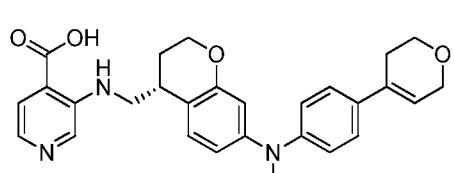
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95 % a partir de la Preparación 200c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,58-1,79 (4H, m), 2,56-2,60 (2H, m), 2,92-2,95 (1H, m), 3,09 (3H, s) 3,26-3,32 (1H, m), 3,35-3,58 (4H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,50-4,54 (1H, m), 6,39-6,45 (4H, m), 6,92 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,26 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₇H₃₀N₄O₃, 459; Encontrado, 459.

25 Preparación 201a: 3-((4R)-7-[[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



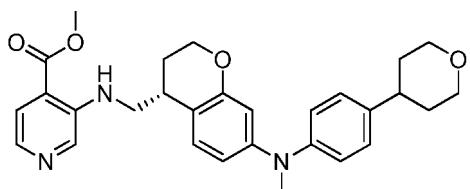
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 49 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 174a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₉H₃₁N₃O₄, 486; Encontrado, 486.

40 Ejemplo 201: Ácido 3-((4R)-7-[[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



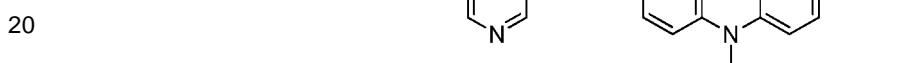
50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 83 % a partir de la Preparación 201a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,86-1,98 (2H, m), 2,38-2,40 (2H, m), 3,03-3,08 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,42-3,50 (1H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 3,77-3,80 (2H, m), 4,11-4,19 (4H, m), 6,12 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,50-6,53 (1H, m), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₈H₂₉N₃O₄, 472; Encontrado, 472.

55 Preparación 202a: 3-((4R)-7-{metil[4-(oxan-4-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



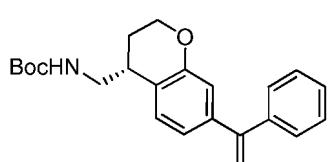
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 42 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 175a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₉H₃₃N₃O₄, 488; Encontrado, 488.

15 Ejemplo 202: Ácido 3-{[(4R)-7-{[metil[4-(oxan-4-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



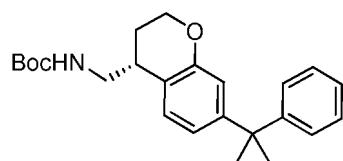
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 96 % a partir de la Preparación 202a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,59-1,67 (4H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,67-2,70 (1H, m), 3,00-3,04 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,39-3,46 (3H, m), 3,59-3,65 (1H, m), 3,90-3,94 (2H, m), 4,09-4,14 (2H, m), 6,26 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,27-6,43 (1H, m), 6,94-6,97 (2H, m), 7,12-7,17 (3H, m), 7,54 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,80 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₈H₃₁N₃O₄, 474; Encontrado, 474.

30 Preparación 203a: N-{[(4R)-7-(1-feniletenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}carbamato de terc-butilo



40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 87 % a partir de la Preparación 18d y 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenil-vinil)-[1,3,2]dioxaborolano de acuerdo con el procedimiento para Preparación 198a. Calculado para C₂₂H₂₇NO₃, 309; Encontrado, 309.

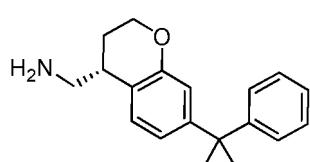
45 Preparación 203b: N-{[(4R)-7-(1-fenilciclopropil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}carbamato de terc-butilo



50 Se purgó una solución de la Preparación 203a (0,2 g, 0,548 mmol) en DCE (5 mL) con N₂ y enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota dietil zinc (3,3 mL, 3,3 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota diyodometano (1,76 g, 6,576 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba a TA. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró.

55 El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar 13 mg (6 %) del compuesto del título como un aceite marrón. Calculado para C₂₄H₂₉NO₃, 323; Encontrado, 323.

Preparación 203c: [(4R)-7-(1-fenilciclopropil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina



65

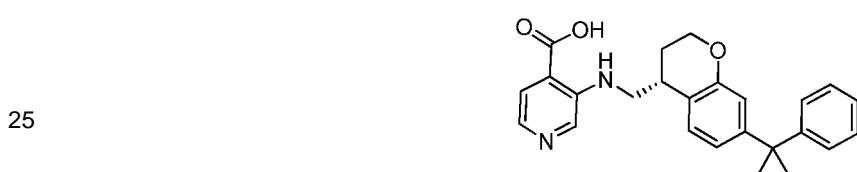
Una mezcla a partir de la Preparación 203b (30 mg) en una solución de HCl (2,0 M en EtOAc, 10 mL) se agitó durante 2 h a TA. La solución se concentró y se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. Calculado para C₁₉H₂₁NO, 263; Encontrado, 263.

5 Preparación 203d: 3-({[(4R)-7-(1-fenilciclopropil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



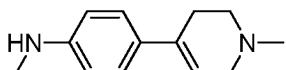
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 40 % a partir de la Preparación 203c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₆N₂O₃, 415; Encontrado, 415.

20 Ejemplo 203: Ácido 3-({[(4R)-7-(1-fenilciclopropil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-yl]metilamino})ridina-4-carboxílico



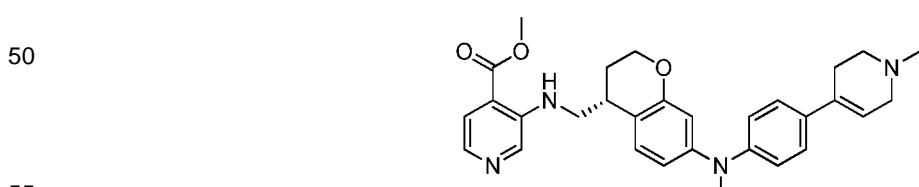
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 63 % a partir de la Preparación 203d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,19 (4H, s), 1,80-1,87 (1H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m) 3,42-3,51 (1H, m), 3,62-3,69 (1H, m), 4,08-4,20 (2H, m), 6,57 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 6,70 (1H, dd, *J* = 7,8 Hz, 1,8 Hz), 7,15-7,30 (6H, m), 7,57 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 8,40 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₄N₂O₃, 401; Encontrado, 401.

35 Preparación 204a: N-metil-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)anilina



40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 37 %, con el uso de éster pinacol del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico, de acuerdo con el procedimiento general para la preparación a partir de la Preparación 174a. [M+H] Calculado para C₁₃H₁₈N₂, 203; Encontrado, 203.

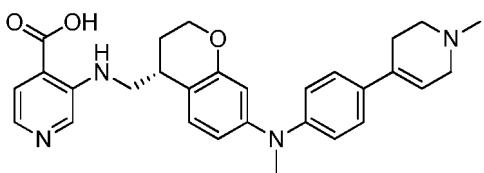
45 Preparación 204b: 3-({[(4R)-7-{metil[4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-yl]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 20 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 204a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₃₀H₃₄N₄O₃, 499; Encontrado, 499.

60 Ejemplo 204: Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-yl]metil}amino)piridina-4-carboxílico

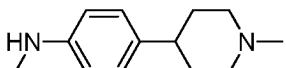
5



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 16 % a partir de la Preparación 204b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,82-1,98 (m, 2 H), 2,77-3,04 (m, 6 H), 3,04-3,08 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,30-3,76 (m, 5H), 4,11-4,16 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 6,43 (d, 1H, J = 2,1Hz), 6,55 (dd, 1H, J = 2,1Hz, 8,1Hz), 6,91 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,36 (s, 1H). [M+H] Calculado para $C_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$, 485; Encontrado, 485.

Preparación 205a: N-metil-4-(1-methylpiperidin-4-il)anilina

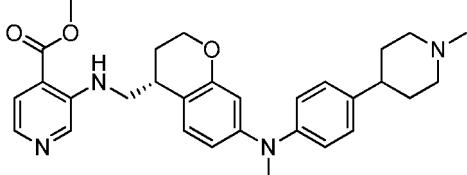
15



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 204a de acuerdo con el procedimiento general a partir de la Preparación 175a. [M+H] Calculado para $C_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2$, 205; Encontrado, 205.

Preparación 205b: 3-((4R)-7-{[metil[4-(1-methylpiperidin-4-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

25

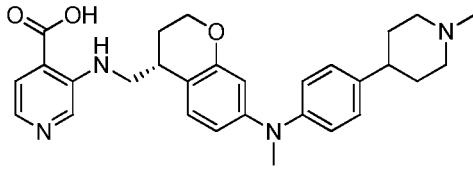


30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 18 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 205a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para $C_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$, 501; Encontrado, 501.

Ejemplo 205: Ácido 3-((4R)-7-{[metil[4-(1-methylpiperidin-4-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

40

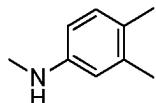


45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 14 % a partir de la Preparación 205b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,90-1,93 (m, 6 H), 2,72 (s, 3 H), 3,00-3,03 (m, 3 H), 3,16 (s, 3H), 3,39-3,61 (m, 5H), 4,09-4,10 (m, 2H), 6,29 (d, 1H, J = 2,1Hz), 6,43 (dd, 1H, J = 2,1, 8,7 Hz), 6,96 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,14 (d, 3 H, J = 8,7 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 5,1Hz), 8,36 (s, 1H). [M+H] Calculado para $C_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$, 487; Encontrado, 487.

Preparación 206a: N,3,4-trimetilanilina

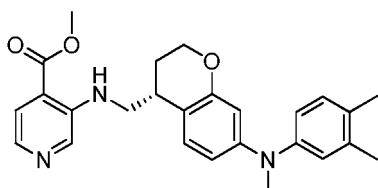
60



El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 33 % a partir de 3,4-dimetilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para $C_9\text{H}_{13}\text{N}$, 136; Encontrado, 136.

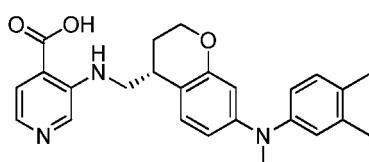
Preparación 206b: 3-((4R)-7-[3,4-dimetilfenil](metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

65



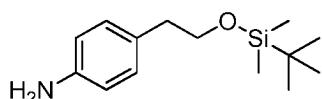
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 43 % a partir de la Preparación 126b y N,3,4-trimetilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Encontrado, 432.

15 Ejemplo 206: Ácido 3-((4R)-7-[(3,4-dimetylifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



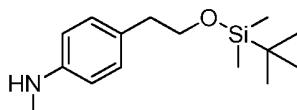
20 25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 87 % a partir de la Preparación 206b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,79-1,97 (2H, m), 2,16 (6H, s) 2,99-3,03 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,39-3,48 (1H, m), 3,59-3,65 (1H, m), 4,05-4,17 (2H, m), 6,19 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,32-6,36 (1H, m), 6,75-6,79 (1H, m), 6,85 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,03-7,10 (2H, m), 7,54 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,36 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Encontrado, 418.

Preparación 207a: 4-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)anilina



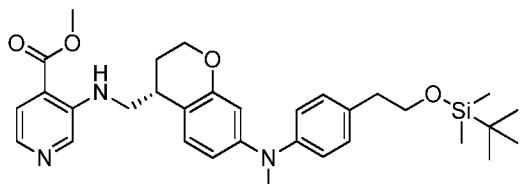
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento cuantitativo a partir de 2-(4-aminofenil)etanol de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 165a. [M+H] Calculado para C₁₄H₂₅NOSi, 252; Encontrado, 252.

Preparación 207b: 4-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-N-metilanilina



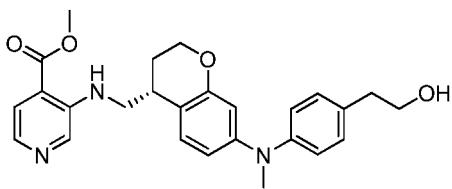
45 El compuesto del título se preparó con un rendimiento global del 49 % a partir de 4-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxi)ethyl)anilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₁₅H₂₇NOSi, 266; Encontrado, 266.

50 Preparación 207c: 3-((4R)-7-[(4-{2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]ethyl}fenil)-(methyl)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



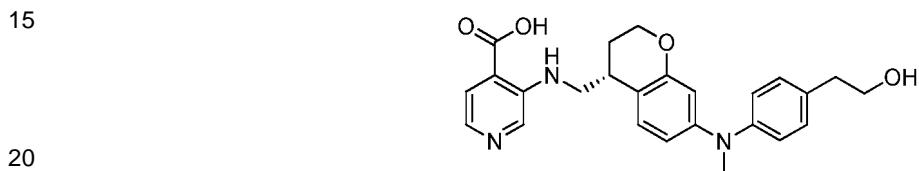
60 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 39 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 207b de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₃₂H₄₃N₃O₄Si, 562; Encontrado, 562.

65 Preparación 207d: 3-((4R)-7-[(4-(2-hidroxietil)fenil)(methyl)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 80 % a partir de la Preparación 207c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 165c. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₄, 448; Encontrado, 448.

Ejemplo 207: Ácido 3-((4R)-7-[(4-(2-hidroxietil)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4-carboxílico



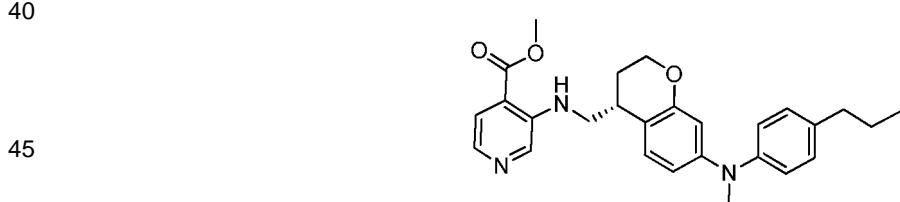
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95 % a partir de la Preparación 207d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,79-1,95 (2H, m), 2,65 (2H, t, *J* = 7,2 Hz), 3,01-3,04 (1H, m), 3,12 (3H, s) 3,43-3,48 (1H, m), 3,53-3,66 (3H, m), 4,08-4,15 (2H, m), 6,24 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,37-6,40 (1H, m), 6,92-6,95 (2H, m), 7,11-7,13 (3H, m), 7,56 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₄, 434; Encontrado, 434.

Preparación 208a: N-metil-4-propilanilina



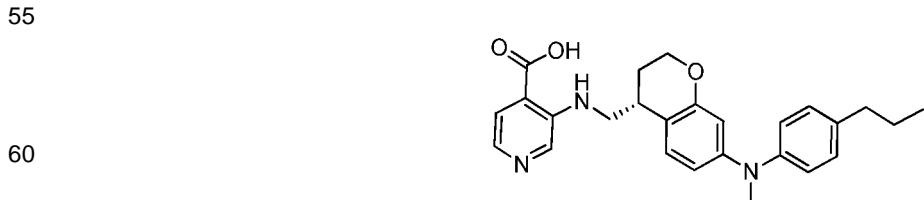
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 95 % a partir de 4-propilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₅N, 150; Encontrado, 150.

Preparación 208b: 3-((4R)-7-[metil(4-propilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4-carboxilato de metilo



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 24 % a partir de la Preparación 126b y N-metil-4-propilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₇H₃₁N₃O₃, 446; Encontrado, 446.

Ejemplo 208: Ácido 3-((4R)-7-[metil(4-propilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)methylamino)piridina-4-carboxílico

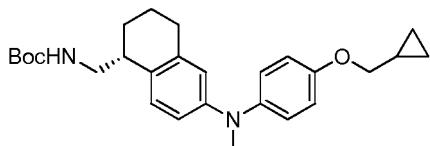


65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 88 % a partir de la Preparación 208b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,89 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 1,50-1,63 (2H, m), 1,81-1,87 (1H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 2,99-3,12 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,40-3,50 (3H, m), 3,61-3,68 (1H, m), 4,06-4,21 (2H, m), 6,25 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,40 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,96 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,11 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,13 (1H,

d, $J = 8,4$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,39 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Encontrado, 432.

5 Preparación 209a: N-[(1R)-6-{[4-(ciclopropilmetoxi)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]carbamato de terc-butilo

10

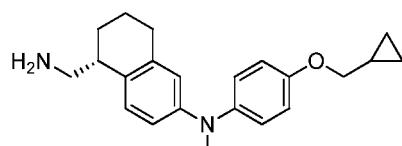


15

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 66 % a partir de 4-(ciclopropilmetoxi)-N-metilanilina y la Preparación 6d de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para C₂₇H₃₆N₂O₃, 437; Encontrado, 437.

Preparación 209b: (5R)-5-(aminometil)-N-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina

20



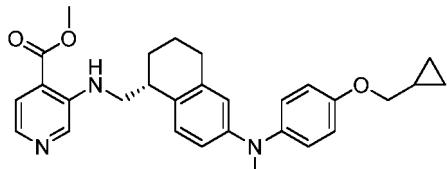
25

El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 209a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₈N₂O, 337; Encontrado, 337.

30

Preparación 209c: 3-({[(1R)-6-{[4-(ciclopropilmetoxi)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

35



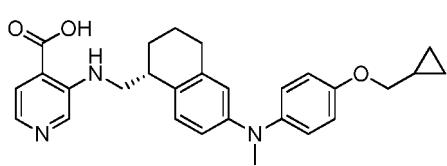
40

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 72 % a partir de la Preparación 209b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C₂₉H₃₃N₃O₃, 472; Encontrado, 472.

Ejemplo 209: Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(ciclopropilmetoxi)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

45

50



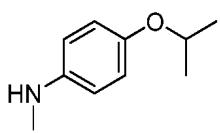
55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 89 % a partir de la Preparación 209c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,24 (2H, s), 0,49 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,11-1,17 (1H, m), 1,52-1,58 (1H, m), 1,68-1,75 (3H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,90-2,95 (1H, s), 3,07 (3H, s), 3,25-3,46 (2H, m), 3,71 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 6,43 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,81 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,92 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,50 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,22 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₈H₃₁N₃O₃, 458; Encontrado, 458.

60

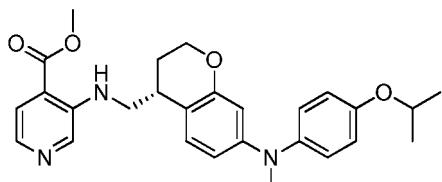
Preparación 210a: 4-isopropoxi-N-metilanilina

65



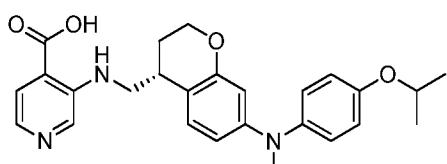
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 96 % a partir de 4-isopropoxianilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₅NO, 166; Encontrado, 166.

- 10 Preparación 210b: 3-({(4R)-7-{metil[4-(propan-2-iloxy)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}methyl)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



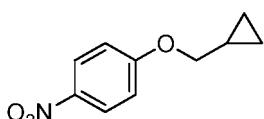
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 45 % a partir de la Preparación 126b y 4-isopropoxi-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₇H₃₁N₃O₄, 462; Encontrado, 462.

- 25 Ejemplo 210: Ácido 3-({(4R)-7-{metil[4-(propan-2-iloxy)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}methyl)amino)piridina-4-carboxílico



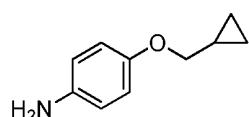
- 35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 78 % a partir de la Preparación 210b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,26 (6H, d, *J* = 6,0 Hz), 1,79-1,86 (1H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 2,97-3,05 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,40-3,46 (1H, m), 3,59-3,64 (1H, m), 4,05-4,17 (2H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 6,10 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,26 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,89 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,02 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,08 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₄, 448; Encontrado, 448.

Preparación 211a: 1-(clorometoxi)-4-nitrobenceno



- 50 Se añadió 4-nitrofenol (5,0 g, 35,9 mmol) a una suspensión de (bromometil)ciclopropano (10,7 g, 79,07 mmol) y K₂CO₃ (19,9 g, 143,76 mmol) en DMF (80 mL) y la reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL 3 3). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante chromatografía en gel de sílice (EtOAc/PE al 0-5 %) para dar 6,77 g (98 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₁NO₃, 194; Encontrado, 194.

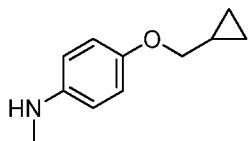
- 55 Preparación 211b: 4-(ciclopropilmetoxi)anilina



- 65 Pd al 10 %/C (680 mg) se añadió a una solución de la Preparación 211a (6,77 g, 35,1 mmol) en EtOAc (70 mL) bajo N₂ y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar 5,72 g (100 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₃NO, 164; Encontrado, 164.

Preparación 211c: 4-(ciclopropilmetoxi)-N-metilanilina

5

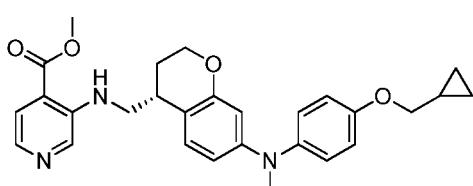


10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 91 % a partir de la Preparación 211b de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₁₁H₁₅NO, 178; Encontrado, 178.

Preparación 211d: 3-((4R)-7-{[4-(ciclopropilmetoxi)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

15

20

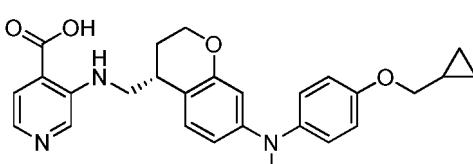


25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 211c de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₈H₃₁N₃O₄, 474; Encontrado, 474.

Ejemplo 211: Ácido 3-((4R)-7-{[4-(ciclopropilmetoxi)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico

30

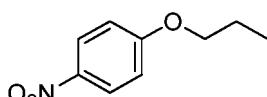
35



40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 89 % a partir de la Preparación 210b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,29-0,34 (2H, m), 0,53-0,60 (2H, m), 1,16-1,24 (1H, m), 1,77-2,01 (2H, m), 2,96-3,05 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,39-3,47 (1H, m), 3,58-3,65 (1H, m), 3,79 (2H, d, *J* = 6,9 Hz), 4,03-4,19 (2H, m), 6,09 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,25 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,91 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,03 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,07 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₇H₂₉N₃O₄, 460; Encontrado, 460.

45 Preparación 212a: 1-nitro-4-propoxibenceno

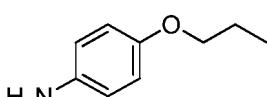
50



55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98 % de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 211a. [M+H] Calculado para C₉H₁₁NO₃, 182; Encontrado, 182.

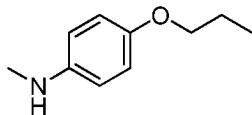
60 Preparación 212b: 4-propoxianilina

65



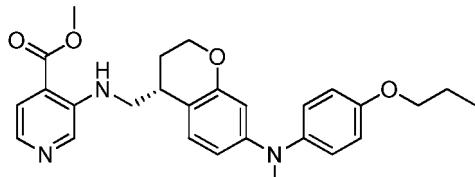
65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 100 % a partir de la Preparación 212a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 211b. [M+H] Calculado para C₉H₁₃NO, 152; Encontrado, 152.

65 Preparación 212c: N-metil-4-propoxianilina



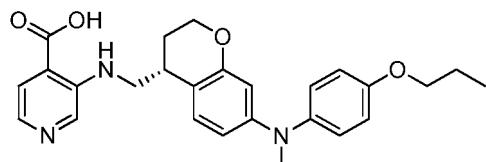
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 86 % a partir de 4-propoxianilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₅NO, 166; Encontrado, 166.

10 Preparación 212d: 3-({[(4R)-7-[metil(4-propoxifenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



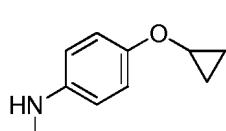
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 56 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 212c de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₈H₃₁N₃O₄, 462; Encontrado, 462.

25 Ejemplo 212: Ácido 3-({[(4R)-7-[metil(4-propoxifenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



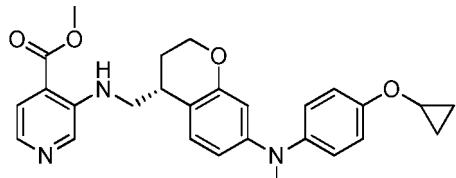
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 88 % a partir de la Preparación 212d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,95 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,68-1,96 (4H, m), 2,99-3,03 (1H, m), 3,12 (3H, s), 3,40-3,47 (1H, m), 3,59-3,65 (1H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,09-4,14 (2H, m), 6,10 (1H, s), 6,25 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 1,5 Hz), 6,89- 6,92 (2H, m), 7,02-7,08 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 5,1Hz), 7,84 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,39 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₄, 448; Encontrado, 448.

40 Preparación 213a: 4-ciclopropoxi-N-metilanilina



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 17 % a partir de 1-bromo-4-ciclopropoxibenceno de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 187a. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₃NO, 164; Encontrado, 164.

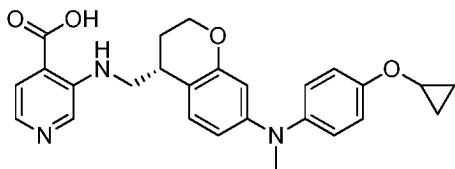
Preparación 213b: 3-({[(4R)-7-[(4-ciclopropoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



60 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 22 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 213a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₇H₂₉N₃O₄, 460; Encontrado, 460.

65 Ejemplo 213: Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-ciclopropoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

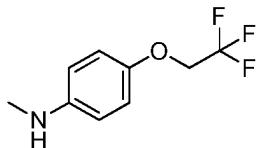
5



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 59 % a partir de la Preparación 213b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,62-0,68 (2H, m), 0,73-0,80 (2H, m), 1,77-2,01 (2H, m), 2,96-3,05 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,39-3,47 (1H, m), 3,59-3,65 (1H, m), 3,78-3,85 (1H, m), 4,04-4,19 (2H, m), 6,11 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 6,31 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 1,5 Hz), 7,01-7,10 (5H, m), 7,56 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₇N₃O₄, 446; Encontrado, 446.

15 Preparación 214a: N-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina

20

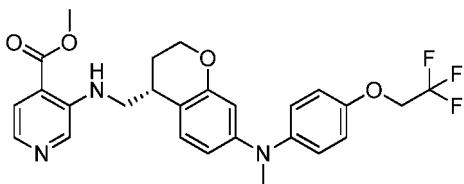


25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 98 % a partir de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C₉H₁₀F₃NO, 206; Encontrado, 206.

Preparación 214b: 3-((4R)-7-{(metil[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

30

35

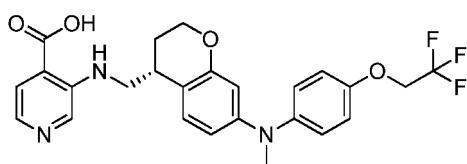


40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 35 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 214a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₆H₂₆F₃N₃O₄, 502; Encontrado, 502.

Ejemplo 214: Ácido 3-((4R)-7-{(metil[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metil)amino)piridina-4-carboxílico

45

50

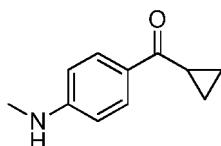


55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 62 % a partir de la Preparación 214b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,78-2,03 (2H, m), 2,98-3,07 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,41-3,49 (1H, m), 3,60-3,67 (1H, m), 4,05-4,20 (2H, m), 4,73 (2H, q, *J* = 9,0 Hz), 6,17 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 6,31 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,01-7,12 (5H, m), 7,56 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,39 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₅H₂₄F₃N₃O₄, 488; Encontrado, 488.

60 Preparación 215a: ciclopropil(4-(metilamino)fenil)metanona

65

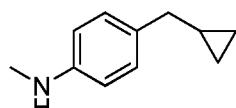
5



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 57 % a partir de 4-bromofenilciclopropil cetona de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 187a. [M+H] Calculado para C₁₁H₁₃NO, 176; Encontrado, 176.

10 Preparación 215b: 4-(cyclopropylmethyl)-N-methylaniline

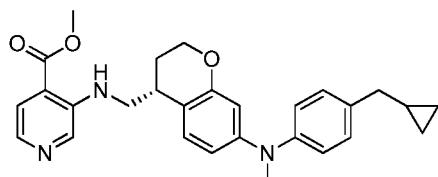
15



Se añadieron la preparación 215a (0,5 g, 2,85 mmol), monohidrato de hidrazina (0,3 ml) e hidróxido de potasio (0,4 g) a etilenglicol (5 ml) y la mezcla se calentó a refluo durante 1 h. A continuación, se hirvió el monohidrato de hidrazina y el agua mediante calentamiento durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/PE al 0-10 %) para dar 0,22 g (48 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. [M+H] Calculado para C₁₁H₁₅N, 162; Encontrado, 162.

25 Preparación 215c: 3-({[(4R)-7-[(4-(cyclopropylmethyl)fenil](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

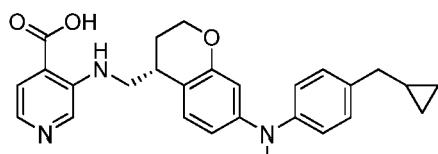
30



35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 40 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 215b de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₈H₃₁N₃O₃, 458; Encontrado, 458.

40 Ejemplo 215: 3 Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-(cyclopropylmethyl)fenil](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

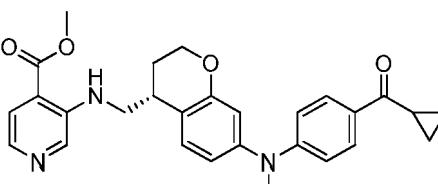
45



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 85 % a partir de la Preparación 215c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,15-0,21 (2H, m), 0,43-0,50 (2H, m), 0,90-1,01 (1H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 1,91-2,03 (1H, m), 2,45 (2H, d, *J* = 7,2 Hz), 3,01-3,07 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,41-3,50 (1H, m), 3,61-3,68 (1H, m), 4,06-4,21 (2H, m), 6,26 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 6,41 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 6,97 (2H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,14 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,19 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₇H₂₉N₃O₃, 444; Encontrado, 444.

55 Preparación 216a: 3-({[(4R)-7-[(4-ciclopropanocarbonilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

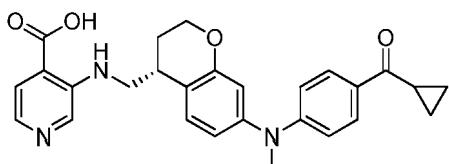
60



65

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 58 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 215a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C₂₈H₂₉N₃O₄, 472; Encontrado, 472.

Ejemplo 216: Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-ciclopropanocarbonilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 92 % a partir de la Preparación 215c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,92-0,95 (4H, m), 1,88-2,07 (2H, m), 2,72-2,82 (1H, m), 3,11-3,20 (1H, m), 3,30 (3H, s), 3,49-3,57 (1H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 4,15-4,27 (2H, m), 6,67 (1H, s), 6,75 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₇H₂₇N₃O₄, 458; Encontrado, 458.

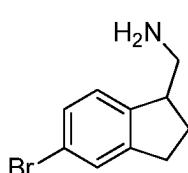
Preparación 217a: (solo como referencia) clorhidrato de (6-bromo-1H-inden-3-il)metanamina,



A una solución de 5-bromo-1-indanona (10,0 g, 47,4 mmol) y ZnI₂ (100 mg) en tolueno (100 mL) se añadió TMSCN (15,0 mL, 94,8 mmol) a TA. La solución se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se enfrió a TA y se añadió THF (50 mL). Se añadió gota a gota LAH (40,0 mL, 2,4 M, 94,8 mmol) a TA y la reacción se calentó a 40 °C durante 3 h. Se añadió EtOAc (50 mL) a TA, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió agua (10 mL) y la reacción se agitó durante 30 min y después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite marrón.

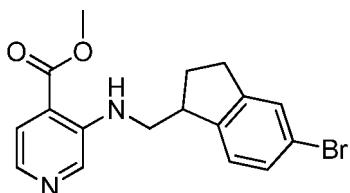
A una solución de este aceite marrón en tolueno (50 mL) se le añadió HCl/dioxano (30 mL, 1,0 M) y la reacción se agitó a reflujo durante 10 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración para dar 8,6 g (70 %) del compuesto del título en bruto como un sólido amarillo. [M+H] Calculado C₁₀H₁₀BrN, 224, 226; Encontrado, 224, 226.

Preparación 217b (solo como referencia): (5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanamina



A una solución de la Preparación 217a (3,0 g, 11,5 mmol) en MeOH (50 mL) y AcOH (5 mL) se le añadió Ni Raney (300 mg) a TA. La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche a 50 psi de H₂. Despues de la filtración, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se basificó a pH 8 con K₂CO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 2,2 g (85 %) del compuesto del título en forma de un aceite marrón. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₂BrN, 226, 228; Encontrado, 226, 228.

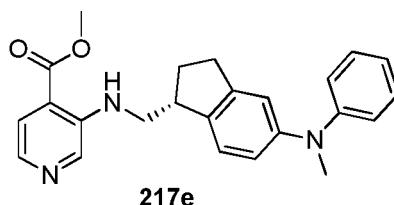
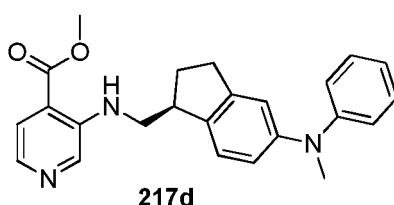
Preparación 217c: (solo como referencia) 3-{{(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil}amino}piridina-4-carboxilato de metilo



10 A una suspensión de Preparación 217b (500 mg, 2,2 mmol), metil 3-bromoisonicotinato (717 mg, 3,3 mmol), Xantphos (192 mg, 0,3 mmol) y Cs_2CO_3 (1,0 g, 3,1 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió $\text{Pd}_{2}\text{dba}_3$ (102 mg, 0,1 mmol) a TA en una atmósfera de N_2 . La reacción se agitó a reflujo durante la noche. Después de la filtración, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante chromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar 380 mg (48 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$, 360, 362; Encontrado, 360, 362.

15 Preparación 217d: (solo como referencia) 3-((1S)-5-[methyl(fenyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-il)methyl]amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

20 Preparación 217e: (solo como referencia) 3-((1R)-5-[methyl(fenyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-il)methyl]amino)piridina-4-carboxilato de metilo

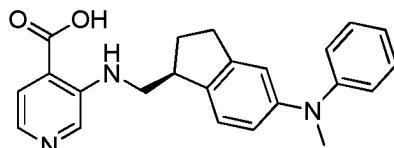


30 A una suspensión a partir de la Preparación 217c (380 mg, 1,05 mmol), N- metil anilina (135 mg, 1,26 mmol), Xantphos (91 mg, 0,16 mmol) y Cs_2CO_3 (479 mg, 1,47 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió $\text{Pd}_{2}\text{dba}_3$ (48 mg, 0,053 mmol) a TA bajo N_2 . La reacción se agitó a reflujo durante la noche. Después de la filtración, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante chromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar 150 mg (37 %) del producto racemato en forma de un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$, 388; Encontrado, 388.

35 [1686] La separación mediante prep-HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IC 5 um 4,6*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 80:20, F: 1,0 ml/min, W: 230 nm, T: ambiente) dio 60 mg (40 %) a partir de la Preparación 217d (10,726 min) y 50 mg (33 %) a partir de la Preparación 217e (13,051 min), cada uno como un aceite amarillo.

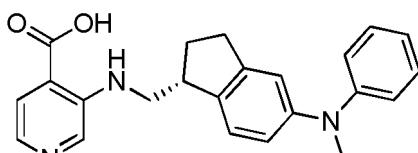
40 Los siguientes ejemplos 217-233 son ejemplos de referencia, que no forman parte de la invención.

Ejemplo 217: Ácido 3-((1S)-5-[methyl(fenyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-il)methyl]amino)piridina-4-carboxílico



50 A una solución de la Preparación 217d (40 mg, 0,10 mmol) en THF (5 mL) y H_2O (5 mL) se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4 mg, 0,20 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 2 h. El THF se eliminó al vacío, el residuo se acidificó a pH=5 con una solución acuosa de HCl 1,0 N. El precipitado se recogió por filtración para dar 30 mg (77 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,79-1,86 (1H, m), 2,22-2,28 (1H, m), 2,74-2,82 (1H, m), 2,87-2,94 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,27-3,42 (2H, m), 3,59-3,62 (1H, m), 6,81-6,92 (5H, m), 7,17-7,27 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 5,1Hz), 8,32 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$, 374; Encontrado, 374.

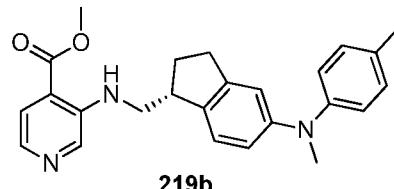
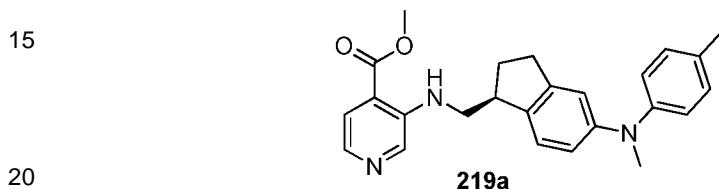
Ejemplo 218: Ácido 3-((1R)-5-[methyl(fenyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-il)methyl]amino)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 217e de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,79-1,86 (1H, m), 2,22-2,28 (1H, m), 2,74-2,82 (1H, m), 2,87-2,94 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,27-3,42 (2H, m), 3,59-3,62 (1H, m), 6,81-6,92 (5H, m), 7,17-7,27 (3H, m), 7,54 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 8,32 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₃N₃O₂, 374; Encontrado, 374.

Preparación 219a: 3-({[(1S)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

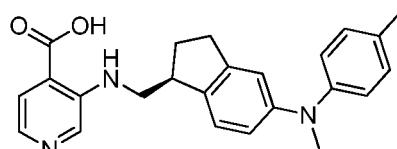
Preparación 219b: 3-({[(1R)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



25 El racemato de los compuestos del título se preparó con un rendimiento de 42 % a partir de la Preparación 217c y N- metil-*p*-toluidina de acuerdo con el procedimiento de las Preparaciones 217d y 217e. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₂, 402; Encontrado, 402.

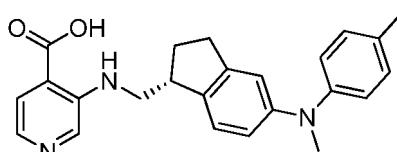
30 La separación por HPLC de preparación quiral (columna: Chiralcel: IC 5 um 4,6*250 mm, fase móvil: Hex: EtOH = 60:40, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: ambiente) dio Preparación 219a (6,536 min, rendimiento de 43 %) y Preparación 219b (7,378 min, rendimiento de 40 %), cada una como un aceite amarillo.

35 Ejemplo 219: Ácido 3-({[(1S)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 89 % a partir de la Preparación 219b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,77-1,83 (1H, m), 2,16-2,28 (4H, m), 2,69-2,93 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,29-3,39 (2H, m), 3,57-3,59 (1H, m), 6,70-6,73 (1H, m), 6,80-6,87 (3H, m), 7,05 (2H, d, *J* = 8,1Hz), 7,20 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 8,32 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₂, 388; Encontrado, 388.

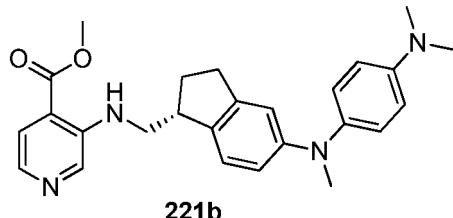
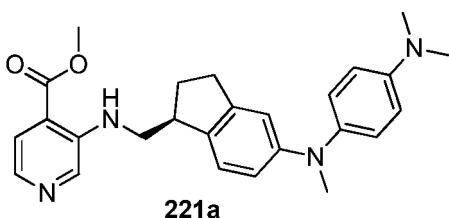
45 Ejemplo 220: Ácido 3-({[(1R)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 75 % a partir de la Preparación 219a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,77-1,83 (1H, m), 2,16-2,28 (4H, m), 2,69-2,93 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,29-3,39 (2H, m), 3,57-3,59 (1H, m), 6,70-6,73 (1H, m), 6,80-6,87 (3H, m), 7,05 (2H, d, *J* = 8,1Hz), 7,20 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 8,32 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₂, 388; Encontrado, 388.

60 Preparación 221a: 3-({[(1S)-5-{[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

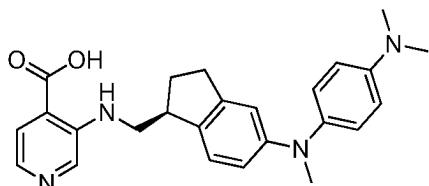
65 Preparación 221b: 3-({[(1R)-5-{[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



10 El racemato de los compuestos del título se preparó con un rendimiento de 34 % a partir de la Preparación 217c y 1-N,1-N,4-N-trimetilbenceno-1,4-diamina de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 217d y 217e. [M+H]
Calculado para C₂₆H₃₀N₄O₂, 431; Encontrado, 431.

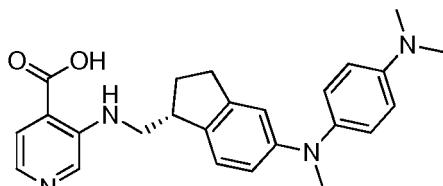
15 La separación por HPLC de preparación quiral (Columna: Chiralcel: ID 5 um 4,6*250 mm, Fase móvil: Hex:IPA = 50:50, W: 230 nm, T: 30 °C) dio la Preparación 221a (10,573 min, 40 % de rendimiento) y Preparación 221b (13,379 min, rendimiento de 42 %), cada uno como un aceite amarillo.

20 Ejemplo 221: Ácido 3-({[(1S)-5-{[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 77 % a partir de la Preparación 221a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,74-1,80 (1H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 2,65-3,31 (13H, m), 3,49-3,51 (1H, m), 6,46-7,14 (7H, m), 7,53 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,80 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,29 (1H, s). [M+H]
Calculado para C₂₅H₂₆N₄O₂, 417; Encontrado, 417.

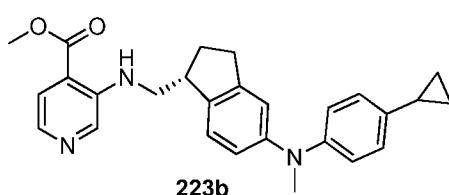
35 Ejemplo 222: Ácido 3-({[(1R)-5-{[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



45 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 78 % a partir de la Preparación 221b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,74-1,80 (1H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 2,65-3,31 (13H, m), 3,49-3,51 (1H, m), 6,46-7,14 (7H, m), 7,53 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,80 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,29 (1H, s). [M+H]
Calculado para C₂₅H₂₆N₄O₂, 417; Encontrado, 417.

50 Preparación 223a: 3-({[(1S)-5-{(4-ciclopropilfenil)(metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

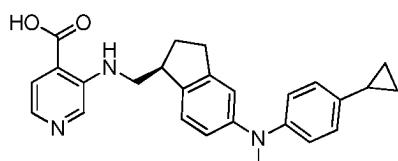
55 Preparación 223b: 3-({[(1R)-5-{(4-ciclopropilfenil)(metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



El racemato de los compuestos del título se preparó con un rendimiento de 41 % a partir de la Preparación 217c y 4-ciclopropil-*N*-metilanilina de acuerdo con el procedimiento de las Preparaciones 217d y 217e. [M+H] Calculado para C₂₇H₂₉N₃O₂, 428; Encontrado, 428.

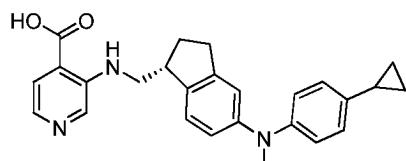
5 La separación por HPLC quiral (columna: Chiralcel: ID 5 um 4,6*250 mm, Fase móvil: Hex:IPA = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio Preparación 223a (9,737 min, rendimiento de 32 %) y Preparación 223b (11,171 min, rendimiento de 29 %), cada una como un aceite amarillo.

10 Ejemplo 223: Ácido 3-({[(1S)-5-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



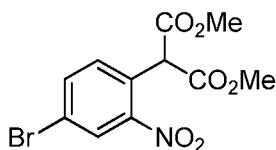
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 78 % a partir de la Preparación 223a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,52-0,61 (2H, m), 0,86-0,91 (2H, m), 1,23 (1H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 2,22-2,25 (1H, m), 2,76-2,78 (1H, m), 2,86-2,90 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,32-3,40 (1H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 6,73 (1H, d, *J* = 6,3 Hz), 6,82-6,88 (3H, m), 6,97-6,99 (2H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 3,9 Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₇N₃O₂, 414; Encontrado, 414.

25 Ejemplo 224: Ácido 3-({[(1R)-5-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



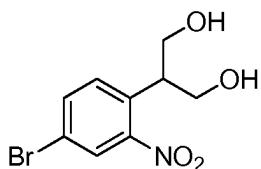
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 91 % a partir de la Preparación 223b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,52-0,61 (2H, m), 0,86-0,91 (2H, m), 1,23 (1H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 2,22-2,25 (1H, m), 2,76-2,78 (1H, m), 2,86-2,90 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,32-3,40 (1H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 6,73 (1H, d, *J* = 6,3 Hz), 6,82-6,88 (3H, m), 6,97-6,99 (2H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 3,9 Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₇N₃O₂, 414; Encontrado, 414.

Preparación 225a: 2-(4-bromo-2-nitrofenil)propanodioato de 1,3-dimetilo



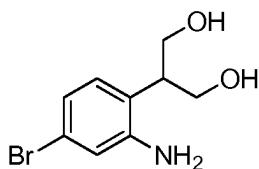
50 A una solución de malonato de dimetilo (7,8 mL, 68,2 mmol) en DME (100 mL) a 0 °C se añadió K₂CO₃ (12,6 g, 91,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se añadió 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (10,0 g, 45,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na₂SO₄) y concentraron. El residuo se trituró con PE:EtOAc = 8:1 (30 mL) a 13,0 g (86 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₁₁H₁₀BrNO₆, 332, 334; Encontrado, 332, 334.

55 Preparación 225b: 2-(4-bromo-2-nitrofenil)propano-1,3-diol



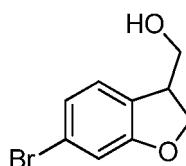
5 A una solución de la Preparación 225a (500 mg, 1,5 mmol) en dioxano (20 mL) se le añadió BH₃-Me₂S (2,3 mL, 1,0 M en THF, 2,3 mmol) a TA. La reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 mL), se basificó a pH 5 con una solución Na₂CO₃sat. y se extrajo con EtOAc (50 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 3:2) para dar 200 mg (48 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₉H₁₀BrNO₄, 276, 278; Encontrado, 276, 278.

10 Preparación 225c: 2-(2-amino-4-bromofenil)propano-1,3-diol



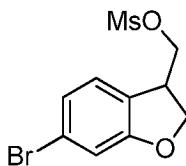
20 A una suspensión a partir de la Preparación 225b (100 mg, 0,36 mmol) y NH₄Cl (10 mg, 0,18 mmol) en dioxano (20 mL), se añadió Fe (203 mg, 3,60 mmol) a TA. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó (Na₂SO₄) y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) para dar 80 mg (90 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₉H₁₂BrNO₂, 246, 248; Encontrado, 246, 248.

25 Preparación 225d: (6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metanol



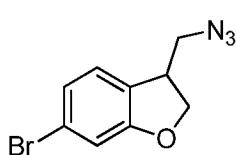
35 A una solución de la Preparación 225c (200 mg, 0,81 mmol) en agua (4 mL) y H₂SO₄ (1 mL) conc. se añadió una solución de NaNO₂ (61 mg, 0,89 mmol) en agua (2 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 1,5 h y a 50 °C durante 10 min. La reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), se basificó a pH 5 con una solución saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (30 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 3:2) para dar 81 mg (44 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3,56-3,61 (1H, m), 3,78 (2H, dd, J = 0,9, 5,7 Hz), 4,47-4,52 (1H, m), 4,66 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,95-7,01 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,1 Hz).

40 Preparación 225e: metanosulfonato de (6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metilo



50 A una solución de la Preparación 225d (520 mg, 2,3 mmol) en piridina (0,5 mL) y DCM (20 mL) se le añadió MsCl (0,2 mL, 2,7 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,1 N (10 mL 3 2) y salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 650 mg (93 %) del compuesto del título en bruto como un sólido amarillo.

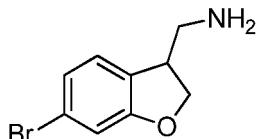
55 Preparación 225f: 3-(azidometil)-6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofurano



65

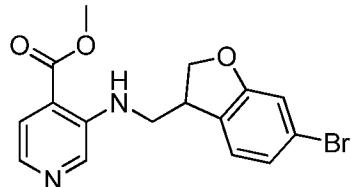
A una solución de la Preparación 225e (200 mg, 0,65 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió NaN₃ (47 mg, 0,72 mmol) a TA. La reacción se agitó a 55 °C durante la noche. La solución se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 10:1) para dar 107 mg (65 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3,44-3,63 (3 H, m), 4,37-4,42 (1H, m), 4,65 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz).

10 Preparación 225 g: (6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metanamina



A una solución de la Preparación 225f (70 mg, 0,28 mmol) en THF (10 mL) y agua (0,5 ml) se le añadió PPh₃ (110, 0,42 mmol) a TA y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua (30 mL), se acidificó a pH=3 con HCl 1 N y se lavó con EtOAc (30 mL 3 2). La capa acuosa se basificó a pH=9 con solución saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (30 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 50 mg (78 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₉H₁₀BrNO, 228, 230; Encontrado, 228, 230.

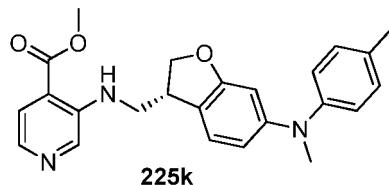
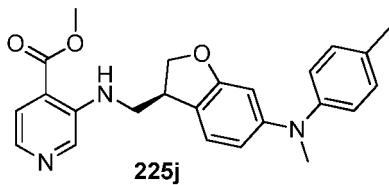
25 Preparación 225h: 3-{[(6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metil]amino}piridina-4-carboxilato de metilo



35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 63 % a partir de la Preparación 225 g de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 217c. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₅BrN₂O₃, 363; Encontrado, 363.

Preparación 225j: 3-{[(3S)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil}amino}piridina-4-carboxilato de metilo; y

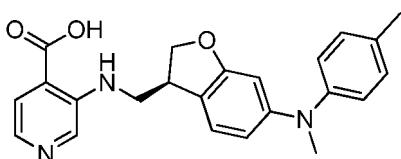
40 Preparación 225k: 3-{[(3R)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil}amino}piridina-4-carboxilato de metilo



55 El racemato de los compuestos del título se preparó con un rendimiento de 60 % a partir de la Preparación 225h y N-metil-p-toluidina de acuerdo con el procedimiento de las Preparaciones 217d y 217e. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Encontrado, 404.

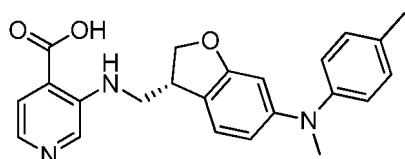
Separación mediante prep-HPLC quiral (Columna: Chiracel: IC 5 um 4,6*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio la Preparación 225j (7,814 min, rendimiento de 33 %) y la Preparación 225k (10,720 min, rendimiento de 38 %), cada una como un aceite amarillo.

60 Ejemplo 225: Ácido 3-{[(3S)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil}amino}piridina-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 97 % a partir de la Preparación 225j de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,24 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,47 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,67-3,71 (1H, m), 4,29-4,34 (1H, m), 4,57 (1H, t, J = 8,7 Hz), 6,27-6,34 (2H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,08-7,14 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 5,1Hz), 8,33 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, 390; Encontrado, 390.

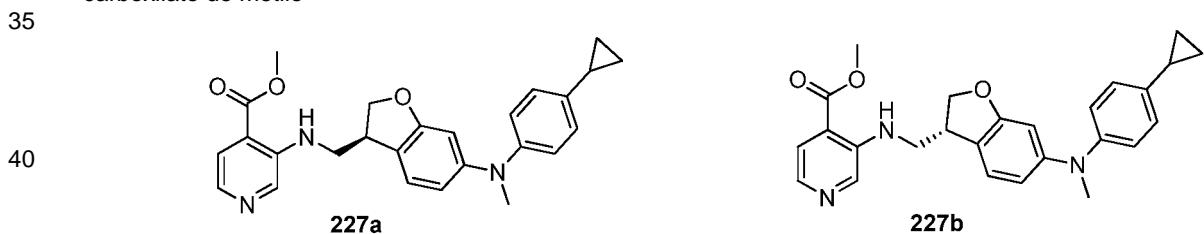
15 Ejemplo 226: Ácido 3-({[(3R)-6-[metil(4-metilfenil)aminol-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98 % a partir de la Preparación 225k de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,24 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,47 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,67-3,71 (1H, m), 4,29-4,34 (1H, m), 4,57 (1H, t, J = 8,7 Hz), 6,27-6,34 (2H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,08-7,14 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 5,1Hz), 8,33 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, 390; Encontrado, 390.

30 Preparación 227a: 3-({[(3S)-6-[4-ciclopropilfenil](metil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

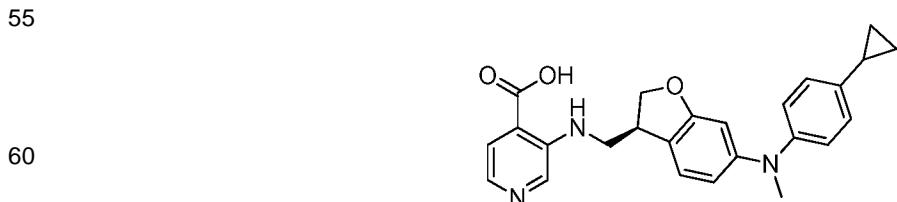
Preparación 227b: 3-({[(3R)-6-[4-ciclopropilfenil](metil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



45 El racemato de los compuestos del título se preparó con un rendimiento de 70 % a partir de la Preparación 225h y 4-ciclopropil-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento de las Preparaciones 217d y 217e. [M+H] Calculado para $C_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, 404; Encontrado, 404. [M+H] Calculado para $C_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 430; Encontrado, 430.

50 La separación mediante HPLC preparativa quiral (Columna: Chiralcel: IC 5 um 4,6*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio la preparación 227a (8,246 min, rendimiento de 17 %) y la Preparación 227b (11,339 min, rendimiento de 19 %), cada una como un aceite amarillo.

55 Ejemplo 227: Ácido 3-({[(3S)-6-[4-ciclopropilfenil](metil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

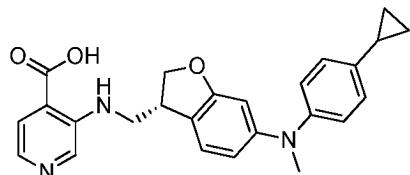


65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98 % a partir de la Preparación 227a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,57-0,62 (2H, m), 0,85-0,91 (2H, m), 1,82-1,87 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,48 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,67-3,71 (1H, m), 4,29-4,34 (1H, m), 4,57 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,26-

6,33 (2H, m), 6,91 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{25}H_{25}N_3O_3$, 416; Encontrado, 416.

5 Ejemplo 228: Ácido 3-([(3R)-6-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

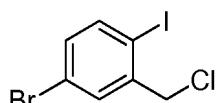
10



15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 94 % a partir de la Preparación 227b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,57-0,62 (2H, m), 0,85-0,91 (2H, m), 1,82-1,87 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,48 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,67-3,71 (1H, m), 4,29-4,34 (1H, m), 4,57 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 6,26-6,33 (2H, m), 6,91 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{25}H_{25}N_3O_3$, 416; Encontrado, 416.

20 Preparación 229a: 4-bromo-2-(clorometil)-1-yodobenceno

25

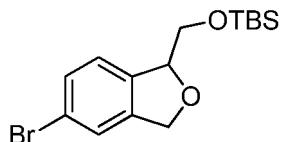


30 A una solución de (5-bromo-2-yodofenil)metanol (1,4 g, 4,5 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió $SOCl_2$ (3,2 g, 26,9 mmol) a 0 °C y la reacción fue agitada a TA durante la noche. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE) para dar 1,2 g (81 %) del compuesto del título como un sólido marrón.

30

Preparación 229b: [(5-bromo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)metoxi](terc-butil)dimetilsilano

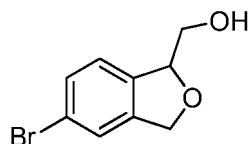
35



40 A una solución de la Preparación 229a (1,0 g, 3,0 mmol) en THF (25 mL) se le añadió i-PrMgBr (1,6 mL, 2,0 M en THF, 3,2 mmol) a -10 °C y la mezcla se agitó durante 2 min. Se añadió (terc-butil-dimetilsiloxi)acetaldehído (578 g, 3,3 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después se calentó a refugio durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE) para dar 680 mg (66 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,02 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,86 (9H, s), 3,72-3,78 (1H, m), 3,82-3,87 (1H, m), 5,02-5,18 (3H, m), 7,15 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,35-7,39 (2H, m). [M+H] Calculado para $C_{15}H_{23}BrO_2Si$, 343, 345; Encontrado, 343, 345.

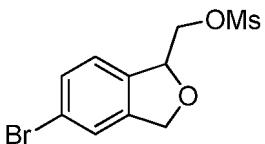
50 Preparación 229c: (5-bromo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)metanol

55



60 A una solución de la Preparación 229b (5,0 g, 14,6 mmol) en THF (100 mL) se añadió TBAF (27,4 mL, 1,0 M en THF, 24,7 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentró para dar 3,0 g (90 %) del compuesto del título como un sólido blanco. [M+H] Calculado para $C_9H_9BrO_2$, 229, 231; Encontrado, 229, 231.

65 Preparación 229d: metanosulfonato de (5-bromo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)metilo



A una solución de la Preparación 229c (5,0 g, 13,2 mmol) en piridina (3 mL) y DCM (100 mL) se le añadió MsCl (1,2 mL, 15,8 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a TA durante la noche. La solución se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (50 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,1 N (20 mL 3 2) y salmuera (50 mL), secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 4,0 g (100 %) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Preparación 229e: 1-(azidometil)-5-bromo-1,3-dihidro-2-benzofurano



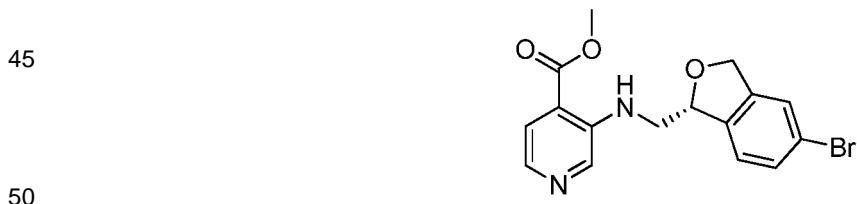
20 A una solución de la Preparación 229d (4,0 g, 13,1 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió NaN_3 (898 mg, 13,8 mmol) a TA y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 10:1) para dar 1,9 g (57 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

25 Preparación 229f: (5-bromo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)metanamina



35 A una solución de la Preparación 229e (1,9 g, 7,5 mmol) en THF (50 mL) y agua (8 mL) se le añadió PPh_3 (3,0 g, 11,3 mmol) a TA y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se diluyó con agua (50 mL), se acidificó a pH=3 con HCl 1 N y se lavó con EtOAc (50 mL 3 2). La capa acuosa se basificó a pH=9 con solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (50 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) se concentraron para dar 1,0 g (59 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}$, 228, 230; Encontrado, 228, 230.

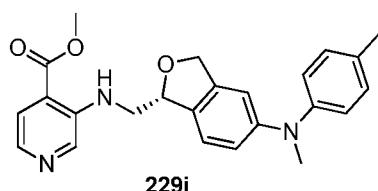
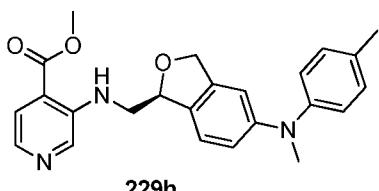
40 Preparación 229g: 3-{{(5-bromo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)metil}amino}piridina-4-carboxilato de metilo



50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 53 % a partir de la Preparación 229f de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 217c. [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$, 363,365; Encontrado, 363, 365.

55 Preparación 229h: 3-{{[(1S)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]metil}amino}piridina-4-carboxilato de metilo; y

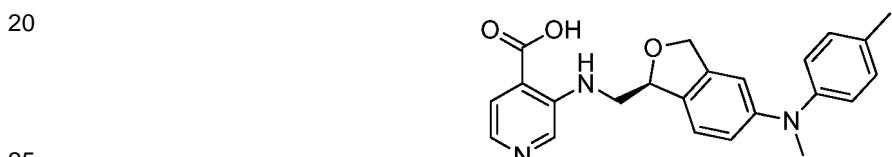
60 Preparación 229j: 3-{{[(1S)-5-[(4-metilfenil)amino]-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]metil}amino}piridina-4-carboxilato de metilo



10 El racemato de los compuestos del título se preparó con un rendimiento de 75 % a partir de la Preparación 229g y
N-metil-p-toluidina de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 217d y 217e. [M+H] Calculado para
C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Encontrado, 404.

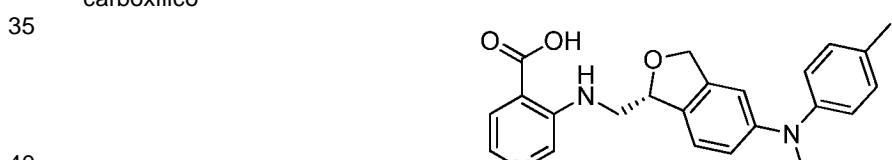
15 [1756] La separación mediante prep-HPLC quiral (columna: Chiralcel: IE 5 um 4,6*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH
= 50:50, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio la Preparación 229h (9,673 min, rendimiento de 16 %) y la
Preparación 229j (11,741 min, rendimiento de 18 %), cada una como un aceite amarillo.

Ejemplo 229: Ácido 3-({[(1S)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 229h de acuerdo con el
procedimiento del Ejemplo 217. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,26 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,48-3,54 (1H, m), 3,74-
3,78 (1H, m), 4,90-4,99 (2H, m), 5,33-5,35 (1H, m), 6,78-6,80 (2H, m), 6,94 (2H, d, *J* = 8,1Hz), 7,12 (2H, d, *J* =
8,1Hz), 7,24 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para
C₂₃H₂₃N₃O₃, 390; Encontrado, 390.

Ejemplo 230: Ácido 3-({[(1R)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 93 % a partir de la Preparación 229j de acuerdo con el
procedimiento del Ejemplo 217. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,26 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,48-3,54 (1H, m), 3,74-
3,78 (1H, m), 4,90-4,99 (2H, m), 5,33-5,35 (1H, m), 6,78-6,80 (2H, m), 6,94 (2H, d, *J* = 8,1Hz), 7,12 (2H, d, *J* =
8,1Hz), 7,24 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para
C₂₃H₂₃N₃O₃, 390; Encontrado, 390.

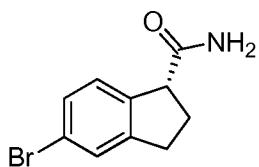
Preparación 231a: 6-bromo-1H-indeno-3-carboxamida



A una solución de 5-bromo-1-indanona (50 g, 0,23 mol) en tolueno (2000 mL) se añadió ZnI₂ (1,5 g) y la mezcla se agitó a 40 °C hasta que se disolvió. Se añadió TMSCN (76 mL, 0,57 mol) y la reacción se agitó a refljo durante 6 h.
La solución se concentró y el residuo se disolvió en 300 mL de HOAc. Manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C, se añadió H₂SO₄ (100 mL) concentrado, seguido de agua (30 mL) y después la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 2 h. La solución se enfrió a TA, se diluyó con agua y el sólido se recogió por filtración. La torta de filtración se trituró en THF y se recogió mediante filtración para dar 25 g (44 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₁₀H₈BrNO, 238, 240; Encontrado, 238, 240.

65 Preparación 231b: (1R)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxamida

5

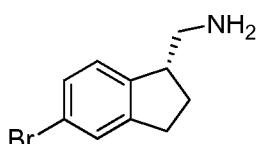


A una solución de la Preparación 231a (5,0 g, 21 mmol) en MeOH/THF (200 ml, 1:1) se le añadió Ru(OAc)₂[s-binap] (250 mg). La mezcla se agitó durante la noche a 60 °C bajo 5,0 M Pa de hidrógeno. La mezcla se filtró y se concentró para dar 5,3 g (100 %) del compuesto del título crudo como un sólido marrón (ee > 95 %). [M+H] Calculado para C₁₀H₁₀BrNO, 240, 242; Encontrado, 240, 242. Columna analítica: Chiralcel: AS-H, Fase móvil: Hex: EtOH = 60: 40.

Preparación 231c: [(1R)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metanamina

15

20

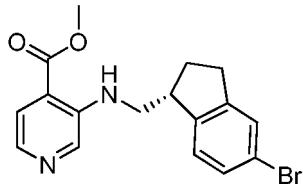


A una solución de la Preparación 231b (5,3 g, 22 mmol) en THF (50 mL) se le añadió BH₃-THF (110 ml, 110 mmol, 1,0 M). La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró para dar 4,27 g (85 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₂BrN, 226, 228; Encontrado, 226, 228.

Preparación 231d: 3-({[(1R)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

30

35

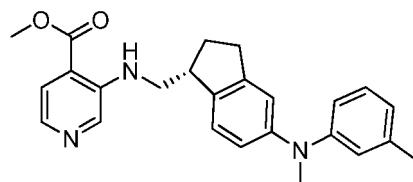


A una solución de la Preparación 231c (4,27 g, 18,9 mmol) en tolueno (100 mL) se le añadió 3-bromoisonico-tinato de metilo (4,9 g, 23 mmol), Cs₂CO₃ (8,6 g, 26 mmol), Xantphos (655 mg, 1,13 mmol) y Pd₂(dba)₃ (348 mg, 0,378 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 120 °C bajo nitrógeno. Despues de filtrar y concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 2:1) para dar 1,8 g (26 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₇BrN₂O₂, 361, 363; Encontrado, 361, 363.

Preparación 231e: 3-({[(1R)-5-[metil(3-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo

45

50



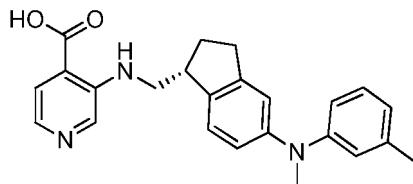
A una solución de la Preparación 231d (200 mg, 0,554 mmol) en tolueno (15 mL) se le añadió el compuesto N-metil-m-toluidina (80 mg, 0,66 mmol), Cs₂CO₃ (253 mg, 0,776 mmol), Xantphos (48 mg, 0,083 mmol) y Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0,028 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 120 °C bajo nitrógeno. Despues de filtrar y concentrar, el residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar 62 mg (28 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₂₅H₂₇N₃O₃, 402; Encontrado, 402.

Ejemplo 231: Ácido 3-({[(1R)-5-[metil(3-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

60

65

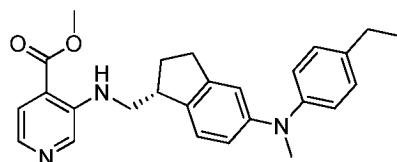
5



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 75 % a partir de la Preparación 231d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,79-1,85 (1H, m), 2,21-2,27 (4H, m), 2,72-2,96 (2H, m), 3,15 (3H, s), 3,37-3,41 (2H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 6,65-6,72 (3H, m), 6,80 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,89 (1H, s), 7,06-7,11 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,33 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{24}H_{25}N_3O_2$, 388; Encontrado, 388.

10 15 Preparación 232a: 3-((1R)-5-[(4-ethylfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]methyl)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

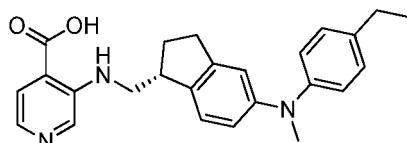
20



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 26 % a partir de la Preparación 231d y 4-ethyl-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 231e. [M+H] Calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_2$, 416; Encontrado, 416.

Ejemplo 232: Ácido 3-((1R)-5-[(4-ethylfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]methyl)amino)piridina-4-carboxílico

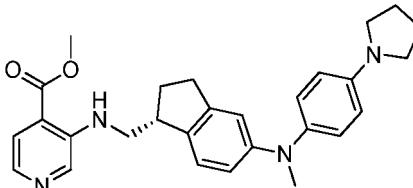
30



35 40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 77 % a partir de la Preparación 232a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,14 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,77-1,84 (1H, m), 2,16-2,25 (1H, m), 2,53 (2H, m), 2,72-2,79 (1H, m), 2,84-2,92 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,24-3,30 (2H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 6,82-6,88 (3H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,82 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,32 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_2$, 402; Encontrado, 402.

Preparación 233a: 3-((1R)-5-{metil[4-(pirrolidin-1-il)fenil]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

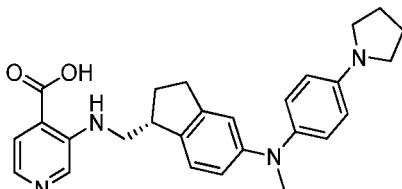
45



50 55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28 % a partir de la Preparación 231d y N-metil-4-(pirrolidin-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 231e. [M+H] Calculado para $C_{28}H_{32}N_4O_2$, 457; Encontrado, 457.

Ejemplo 233: Ácido 3-((1R)-5-{metil[4-(pirrolidin-1-il)fenil]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico

60



65

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 47 % a partir de la Preparación 233a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1,77 (1H, m), 1,79 (4H, m), 2,20-2,22 (1H, m), 2,70-2,73 (1H, m), 2,82-2,84 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,22 (4H, m), 3,32 (2H, m), 3,47-3,49 (1H, m), 6,48 (4H, m), 6,95-6,97 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,09-7,12 (1H, m), 7,55-7,57 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 5,1Hz), 8,24 (1H, s). [M+H]
Calculado para C₂₇H₃₀N₄O₂, 442; Encontrado, 443.

II. Evaluación biológica

10 Ejemplo 1a: Ensayo de inhibición enzimática in vitro de la Actividad de JMJD2C

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la actividad de la desmetilasa JMJD2C. Se adquirió JMJD2C expresada en baculovirus (número de acceso a GenBank BC 143571, AA 2-372) de BPS Bioscience (Cat # 50105).

15 *Ensayo de JMJD2C*

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de JMJD2C se determinó en formato de placa de 384 pocillos en las siguientes condiciones de reacción: JMJD2C 0,3 nM, péptido H3K9me3 marcado con biotina 300 nM (Anaspec cat # 64360), Ácido alfa-cetoglutárico 2 mM en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,3, Brij35 al 0,005 %, TCEP 0,5 mM, BSA 0,2 mg/ml, L-ascorbato de sodio 50 mM y sulfato de amonio y hierro (II) 2 mM. El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Phycolink estreptavidina-aloficocianina (Prozyme) y anticuerpo anti-histona H3 lisina 9 dimetilada (H3K9me2) con Europio (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en LANCE tampón de detección (PerkinElmer) a una concentración final de 50 nM y 1 nM, respectivamente.

La reacción del ensayo se inició de la siguiente manera: 2 ml de la mezcla de péptido H3K9me3 marcado con biotina 900 nM y Ácido alfa-cetoglutárico 6 mM con 2 ml de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3 % se añadieron a cada pocillo de la placa, seguido de la adición de 2 ml de JMJD2C 0,9 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó mediante la adición de 6 ml de EDTA 5 mM en tampón de detección LANCE que contiene estreptavidina-aloficocianina Phycolink 100 nM y anticuerpo anti-H3K9me2 con Europio 2 nM. Las placas se leyeron mediante Lector EnVision Multilabel en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pocillo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

Ejemplo 1b: Ensayo de inhibición enzimática in vitro para la actividad de JMJD3

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la actividad de la desmetilasa JMJD3. 40 La JMJD3 expresada en baculovirus (número de acceso a GenBank NM-001080424, extremo AA1043) se adquirió de BPS Bioscience (Cat#50115).

Ensayo de JMJD3

45 El ensayo enzimático de la actividad de JMJD3 se basa en la detección de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de JMJD3 se determinó en formato de placa de 384 pocillos en las siguientes condiciones de reacción: JMJD3 5 nM, péptido H3K27me3 marcado con biotina 250 nM (Anaspec cat # 64367), Ácido alfa-cetoglutárico de 0,4 a 2 μM en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,3, Brij35 al 0,005 %, TCEP 0,5 mM, BSA 0,2 mg/ml, L-ascorbato de sodio 50 μM y sulfato de amonio y hierro (II) 5 μM. El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Phycolink estreptavidina-aloficocianina (Prozyme) y anticuerpo anti-histona H3 lisina 27 dimetilada (H3K27me2) con europio (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en LANCE tampón de detección (PerkinElmer) a una concentración final de 50 nM y 1 nM, respectivamente.

55 La reacción del ensayo se inició mediante lo siguiente: se añadieron 2 μl de la mezcla de péptido H3K27me3 marcado con biotina 750 nM y Ácido alfa-cetoglutárico de 1,2 a 6 μM con 2 μl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3 % a cada pocillo de la placa, seguido de la adición de 2 μl de JMJD3 15 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó mediante la adición de 6 μl de EDTA 5 mM en tampón de detección LANCE que contenía estreptavidina-aloficocianina Phycolink 100 nM y anticuerpo anti-H3K27me2 con europio 2 nM. Las placas se leyeron mediante Lector EnVisionMultilabel en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Una relación de la lectura de 665/615 se calculó para cada pocillo y fijó para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

65

Se cuantificó la capacidad de los compuestos que se describen en la presente descripción para inhibir la actividad de desmetilasa y se determinó el respectivo valor de IC₅₀. La Tabla 3 proporciona los valores de IC₅₀ de diversos compuestos descritos en la presente descripción, que incluyen los compuestos de compuesto de la invención y el compuesto de referencia 191.

5

TABLA 3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
1	Ácido 3-({[(1S)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	C
2	Ácido 3-({[(1S)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
3	Ácido 3-(1[6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
4	Ácido 3-({[6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
5	Ácido 3-({[6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
6	Ácido 3-({[(1R)-6-[(2-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
7	Ácido 3-(1[(1R)-6-[(3-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
8	Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
9	Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-clorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
10	Ácido 3-({[(1R)-6-[etil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
11	Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(piridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
12	Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(piridin-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	A	
13	Ácido 3-({[(1R)-6-[(6-metoxipiridin-3-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
14	Ácido 3-{{(7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
15	Ácido 3-{{(7-(fenilamino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
16	Ácido 3-{{(7-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	C

60

65

(continuación)

	Ejemplo de síntesis química	Nombre	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
5	17	Ácido 3-({[7-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
10	18	Ácido 3-({[(4R)-7-[metil(fenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	B
15	19	Ácido 3-({[(4R)-7-[(2-fluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
20	20	Ácido 3-({[(4R)-7-[(3-fluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
25	21	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-fluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
30	22	Ácido 3-({[(4R)-7-[metil(4-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
35	23	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-clorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
40	24	Ácido 3-({[(4R)-7-[etil(fenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
45	25	Ácido 3-{{(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	B
50	26	Ácido 3-{{(2-[metil(fenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	C
55	27	Ácido 3-{{(7-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	
60	28	Ácido 3-{{(7-(furan-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	A
65	29	Ácido 3-{{(4S)-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	B
	30	Ácido 3-{{(4R)-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
	31	Ácido 3-{{(4S)-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	B
	32	Ácido 3-{{(4R)-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
	33	Ácido 3-{{(4S)-7-(tiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	A
	34	Ácido 3-{{(4R)-7-(tiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	C
	35	Ácido 3-{{(4R)-7-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
	36	Ácido 3-{{(4S)-7-(2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	B
	37	Ácido 3-{{(4R)-7-(2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	C

(continuación)

	Ejemplo de síntesis química	Nombre	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
5	38	Ácido 3-({[7-(3-metilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
10	39	Ácido 3-({[(4S)-7-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	B
15	40	Ácido 3-({[(4R)-7-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
20	41	Ácido 3-({[(4S)-7-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
25	42	Ácido 3-({[(4R)-7-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
30	43	Ácido 3-({[(4R)-7-(5-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
35	44	Ácido 3-({[(4R)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
40	45	Ácido 3-({[(4R)-7-(2-cloro-5-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
45	46	Ácido 3-({[(4R)-7-[2-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
50	47	Ácido 3-({[(4S)-7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
55	48	Ácido 3-({[(4R)-7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
60	49	Ácido 3-({[7-(tiofen-2-ilsulfanil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
65	50	Ácido 3-({[(4S)-7-[(2-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
	51	Ácido 3-({[(4R)-7-[(2-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	52	Ácido 3-({[(4S)-7-[(3-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	B
	53	Ácido 3-({[(4R)-7-[(3-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	54	Ácido 3-({[(4S)-7-[(4-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	B
	55	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
	56	Ácido 3-[{6-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil]amino)piridina-4-carboxílico	B	
	57	Ácido 3-({[(1S)-6-(2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
	58	Ácido 3-({[(1R)-6-(2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	

(continuación)

	Ejemplo de síntesis química	Nombre	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
5	59	Ácido 3-{{(6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
10	60	Ácido 3-{{(1S)-6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	
15	61	Ácido 3-{{(1R)-6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
20	62	Ácido 3-[(16-[2-(trifluorometil)fenoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino}piridina-4-carboxílico	C	
25	63	Ácido 3-(1[6-(oxan-4-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino}piridina-4-carboxílico	B	
30	64	Ácido 3-{{(1R)-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
35	65	Ácido 3-{{(1R)-6-(2,4-difluorofenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
40	66	Ácido 3-{{(1R)-6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	C
45	67	Ácido 3-{{(1R)-6-(2-clorofenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
50	68	Ácido 3-{{(1S)-6-[(3-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	
55	69	Ácido 3-{{(1R)-6-[(3-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	
60	70	Ácido 3-{{(1S)-6-[(2-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	
65	71	Ácido 3-{{(1R)-6-[(2-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	
	72	Ácido 3-{{(1S)-6-[(2-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	
	73	Ácido 3-{{(1R)-6-[(2-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
	74	Ácido 3-{{(1S)-6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	
	75	Ácido 3-{{(1R)-6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
	76	Ácido 3-{{(1S)-6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	
	77	Ácido 3-{{(1R)-6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
	78	Ácido 3-{{(1S)-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	
	79	Ácido 3-{{(1R)-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	

(continuación)

	Ejemplo de síntesis química	Nombre	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
5	80	Ácido 3-(1[6-(piridin-2-ilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B	
10	81	Ácido 3-({(1S)-6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
15	82	Ácido 3-({(1R)-6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
20	83	Ácido 3-({(1S)-6-(4-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
25	84	Ácido 3-({(1R)-6-(4-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
30	85	Ácido 3-({(1S)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
35	86	Ácido 3-({(1R)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetraliidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
40	87	Ácido 3-({[6-(3-fluorobencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
45	88	Ácido 3-({[6-(oxan-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
50	89	Ácido 3-({[6-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
55	90	Ácido 3-({(1S)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
60	91	Ácido 3-({(1R)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
65	92	Ácido 3-({2H,3H,6H,7H,8H,9H-nafto[1,2-b]furan-6-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	93	Ácido 3-{{(6,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
	94	Ácido 3-{{(6-metoxy-7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
	95	Ácido 3-{{(6,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
	96	Ácido 3-{{(1S)-7-fluoro-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
	97	Ácido 3-{{(1R)-7-fluoro-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
	98	Ácido 3-{{(1S)-6-metoxy-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	
	99	Ácido 3-{{(1R)-6-metoxy-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino}piridina-4-carboxílico	B	B
	100	Ácido 3-{{(4S)-7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino}piridina-4-carboxílico	C	

(continuación)

	Ejemplo de síntesis química	Nombre	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
5	101	Ácido 3-({[(4R)-7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
10	102	Ácido 3-({[(4R)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
15	103	Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
20	104	Ácido 3-({[(4R)-7-[(2,4-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
25	105	Ácido 3-({[(4R)-7-[metil(3-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
30	106	Ácido 3-({[(1R)-6-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
35	107	Ácido 3-({[(4R)-7-(2-cloro-5-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
40	108	Ácido 3-({[(1R)-6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
45	109	Ácido 3-({[(4R)-7-[(3,5-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
50	110	Ácido 3-({[(4R)-7-[(3-clorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
55	111	Ácido 3-({[(4R)-7-[metil(2-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
60	112	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
65	113	Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(oxan-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	114	Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	115	Ácido 3-({[(1R)-6-[(3-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	116	Ácido 3-({[(4R)-7-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	117	Ácido 3-({[(4R)-7-[(3-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	118	Ácido 3-({[(4R)-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	119	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	120	Ácido 3-({[(1R)-6-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	121	Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(6-metoxipiridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
5 122	Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
10 123	Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
15 124	Ácido 3-({[(4R)-7-(2-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
20 125	Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
25 126	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-etinilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
30 127	Ácido 3-({[(4R)-7-[(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
35 128	Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(trifluorometil)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
40 129	Ácido 3-[(7-[fenil(2,2,2-trifluoroethyl)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico	C	
45 130	Ácido 3-({[(1R)-6-[bencil(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
50 131	Ácido 3-({[(4R)-7-[(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
55 132	Ácido 3-({[-6-[(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
60 133	Ácido 3-({[(1R)-6-[ciclopentil(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
65 134	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
135	Ácido 3-({[(1R)-6-[(1-benzofuran-6-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
136	Ácido 3-({[(4R)-7-[(1-benzofuran-5-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
137	Ácido 3-({[(1R)-6-[(1-benzofuran-5-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
138	Ácido 3-({[(4R)-7-(2-hidroxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
139	Ácido 3-({[(4R)-7-[metil(2-metil-1,3-tiazol-4-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
140	Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
141	Ácido 3-({[(4R)-7-[(1-benzofuran-6-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
142	Ácido 3-[(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-1-ilmetil)amino]piridina-4-carboxílico	B	

(continuación)

	Ejemplo de síntesis química	Nombre	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
5	143	Ácido 3-({{(1R)-6-[metil(3-metilfenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	C	
10	144	Ácido 3-({{(1R)-6-[metil(tiofen-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	B	
15	145	Ácido 3-({{(4R)-7-[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	A	C
20	146	Ácido 3-[(6-[metil(fenil)amino]-3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-1-il)metil]amino})piridina-4-carboxílico	B	
25	147	Ácido 3-({{(1R)-6-[(2-hidroxietil)(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	B	
30	148	Ácido 3-({{(4R)-7-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	B	
35	149	Ácido 3-[(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metil]amino})piridina-4-carboxílico	B	
40	150	Ácido 3-({{(1R)-6-[(3-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	B	
45	151	Ácido 3-({{(4R)-7-[(3-fluoro-4-metilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	B	
50	152	Ácido 3-({{(4R)-7-[(5-cloropiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	B	
55	153	Ácido 3-({{(4R)-7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	B	C
60	154	Ácido 3-({{(4R)-7-[(4-etilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	B	C
65	155	Ácido 3-({{(1R)-6-[metil(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	B	
	156	Ácido 3-({{(1R)-6-[metil(5-metilpirimidin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	B	C
	157	Ácido 3-({{(4R)-7-[(5-ethylpiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	B	C
	158	Ácido 3-({{(1R)-6-[[4-(hidroximetil)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	B	
	159	Ácido 3-({{(1R)-6-[metil(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	B	C
	160	Ácido 3-({{(1R)-6-[[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	B	C
	161	Ácido 3-({{(1R)-6-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	C	
	162	Ácido 3-({{(1R)-6-(2,3 tetrahidronaftalen-1-il)metil}amino})piridina-4-carboxílico	C	
	163	Ácido 3-({{(1R)-6-[(4-ciclopropilfenil)(2-metoxietil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino})piridina-4-carboxílico	C	

(continuación)

	Ejemplo de síntesis química	Nombre	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
5	164	Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(metoximetil)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
10	165	Ácido 3-({[(1R)-6-{(4-hidroxifenil)(metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
15	166	Ácido 3-({[(1R)-6-{(dimetil-1,2-oxazol-4-il)(metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
20	167	Ácido 3-({[(1R)-6-{metil[4-(pirrolidin-1-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
25	168	Ácido 3-({[(1R)-6-{(4-[{(1R)-1-hidroxietil]fenil}(metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
30	169	Ácido 3-({[(1R)-6-{(4-[{(1S)-1-hidroxietil]fenil}(metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
35	170	Ácido 3-({[(1R)-6-{metil[4-(morpholin-4-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
40	171	Ácido 3-({[(1R)-6-{metil(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
45	172	Ácido 3-({[(1R)-6-{(2-metoxifenil)(metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
50	173	Ácido 3-({[(1R)-6-{metil(piridin-4-il)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	A	
55	174	Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
60	175	Ácido 3-({[(1R)-6-{metil[4-(oxan-4-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
65	176	Ácido 3-({[(4R)-7-{(4-etenilfenil)(metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	177	Ácido 3-({[(1R)-6-{(4-metoxifenil)(metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	178	Ácido 3-({[(4R)-7-{(4-metoxifenil)(metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	A	
	179	Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(pirrolidin-1-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	180	Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(azetidin-1-il)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	181	Ácido 3-({[(1R)-6-{metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	182	Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
	183	Ácido 3-({[(4R)-7-{[4-(azetidin-1-il)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
	184	Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(difluorometoxi)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C

(continuación)

	Ejemplo de síntesis química	Nombre	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
5	185	Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-etoxyfenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
10	186	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-etoxyfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
15	187	Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(propan-2-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
20	188	Ácido 3-({[(1R)-6-{metil[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
25	189	Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
30	190	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-(difluorometoxi)fenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
35	191	Ácido 3-({[(1R)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridazina-4-carboxílico	B	C
40	192	Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
45	193	Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(1H-imidazol-1-il)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
50	194	Ácido 3-({[(4R)-7-{[4-(1H-imidazol-1-il)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
55	195	Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
60	196	Ácido 3-({[(4R)-7-{[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
65	197	Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(2-metoxietoxi)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	198	Ácido 3-({[(4R)-7-(1-feniletil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	199	Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	200	Ácido 3-({[(1R)-6-{[4-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	201	Ácido 3-({[(4R)-7-{[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil](metil)amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	202	Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(oxan-4-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
	203	Ácido 3-({[(4R)-7-(1-fenilciclopropil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	204	Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	A	
	205	Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	A	

(continuación)

	Ejemplo de síntesis química	Nombre	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
5	206	Ácido 3-({[(4R)-7-[(3,4-dimetilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
10	207	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-(2-hidroxietil)fenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
15	208	Ácido 3-({[(4R)-7-[metil(4-propilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
20	209	Ácido 3-({[(1R)-6-[(4-(ciclopropilmethoxi)fenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
25	210	Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
30	211	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-(ciclopropilmethoxi)fenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
35	212	Ácido 3-({[(4R)-7-[metil(4-propoxifenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
40	213	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-ciclopropoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	214	Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	215	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-(ciclopropilmethyl)fenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	216	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-ciclopropanocarbonilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
	Nota: Los datos de IC ₅₀ del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes intervalos: A: ≤ 100 nM C: > 1000 nM a ≤ 10 000 nM B: > 100 nM a ≤ 1000 nM D: > 10 000 nM			

Se determinó la capacidad de los siguientes dos compuestos para inhibir JMJD3 o JMJD2C en las condiciones de ensayo enzimático descritas en la presente descripción. Ácido 3-({[(4S)-7-fenil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico (Ejemplo 83 de la Patente de Estados Unidos núm. 8,952,151) tuvo un IC₅₀ de JMJD3 de 0,019 μM y un IC₅₀ de JMJD2C de 0,950 μM. El Ácido 3-({[(4R)-7-fenil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico (Ejemplo 84 de la Patente de Estados Unidos núm. 8,952,151) tuvo un IC₅₀ de JMJD3 de 2,15 μM y un IC₅₀ de JMJD2C de 0,150 μM. El enantiómero S fue > 100 veces más potente para JMJD3 que el enantiómero R. El enantiómero R fue aproximadamente 6 veces más potente para JMJD2C que el enantiómero S.

Ejemplo 2: Ensayo celular in vitro

El ensayo celular principal para la inhibición de JMJD2C es un ensayo que mide la proliferación celular mediante la incorporación de bromodesoxiuridina (BrdU) después de 168 horas de incubación del compuesto. Las líneas celulares probadas incluyen la línea celular KYSE-150 con el gen JMJD2C amplificado. Este es un ensayo ELISA cuantitativo que mide la incorporación de BrdU en el ADN durante la fase S como una lectura directa de la proliferación celular.

Principio del ensayo: Esto es un inmunoensayo colorimétrico para la cuantificación de la proliferación celular. Las células tratadas durante 168 horas con compuestos de prueba se analizan para determinar su capacidad para pasar por la fase S como una medida de su potencial proliferativo.

Método de ensayo: La línea celular de carcinoma de esófago KYSE-150 humana (SMAD4 mut, TP53 mut) se sembró a 2000 células/pocillo en una placa tratada de cultivo de tejido de 96 pocillos. Después de una incubación durante la noche, las células se trataron con el compuesto en una serie de diluciones de 11 puntos con

concentraciones finales en el intervalo de 100 μM a 2 nM. Después, las células se incubaron en presencia del compuesto durante 168 horas. Después de la incubación del compuesto, las células se ensayaron con el uso de un ELISA de proliferación celular BrdU (Roche). Las células se incubaron primero con reactivo de marcaje BrdU durante 2 horas. Después de 2 horas, las células con BrdU incorporado se fijaron y desnaturalizaron, se sondaron con un anticuerpo anti-BrdU-Peroxidasa durante 1,5 horas y se lavaron. Finalmente, se añadió un sustrato de tetrametilbencidina peroxidasa a cada pocillo durante 15 minutos seguido de una solución de parada de H_2SO_4 . La placa se leyó a 450 nm y los datos de densidad óptica en bruto se transfirieron a XLFit (IDBS) para el cálculo de IC_{50} con el uso de la fórmula:

$$10 \quad \text{ajuste} = (D + ((V_{\max}^*(x^n)) / ((x^n) + (K_m^n))))$$

La Tabla 4 proporciona los valores de IC_{50} celulares de diversos compuestos descritos en la presente descripción.

15 Tabla 4

Ejemplo	IC_{50} celular (μM)	Ejemplo	IC_{50} celular (μM)
2	A	119	B
3	D	120	B
4	B	121	A
5	B	122	A
6	A	123	A
7	A	124	C
8	A	125	B
9	A	126	B
10	A	127	B
11	A	131	A
12	B	132	A
13	B	133	C
14	D	134	A
15	C	135	A
16	B	136	A
17	B	139	A
18	A	140	A
19	A	141	B
20	A	142	D
21	A	144	A
22	A	145	A
23	A	146	A
24	A	147	B
25	D	148	B
26	C	150	A
27	C	151	A

ES 2 862 648 T3

(continuación)

	Ejemplo	IC ₅₀ celular (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ celular (μM)
5	28	C	152	B
	30	B	153	A
	32	C	154	A
10	34	B	155	D
	35	C	156	B
	37	B	157	A
15	38	D	158	B
	40	A	159	C
	42	B	160	A
20	43	A	161	A
	28	C	152	B
	30	B	153	A
25	32	C	154	A
	34	B	155	D
	35	C	156	B
30	37	B	157	A
	38	D	158	B
	40	A	159	C
35	42	B	160	A
	43	A	161	A
40	61	C	174	A
	63	D	175	A
	64	A	176	A
45	65	B	177	A
	66	A	178	A
	67	B	179	A
50	69	B	180	A
	71	B	183	A
	73	B	184	A
55	73	B	185	A
	77	A	186	A
	79	A	187	A
60	80	C	188	A
	82	D	189	B
	84	D	190	A

(continuación)

Ejemplo	IC ₅₀ celular (µM)	Ejemplo	IC ₅₀ celular (µM)
86	D	191	A
5 88	D	192	A
89	D	193	B
10 91	C	194	C
92	C	196	A
15 93	C	197	A
94	B	198	A
199	D	200	A
20 97	C	201	B
99	C	202	A
25 101	A	203	B
102	B	204	D
103	B	205	D
30 104	B	206	A
105	A	207	B
35 106	B	208	A
109	B	209	A
110	A	210	A
40 111	B	211	A
112	C	212	A
114	B	213	A
45 115	B	214	A
116	B		
117	B		
Nota: Los datos de IC ₅₀ del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes intervalos: A: ≤ 0,10 µM C: > 1,0 µM a ≤ 10 µM B: > 0,10 µM a ≤ 1,0 µM D: > 10 µM			

50 Ejemplo 3: Estudio xenográfico in vivo

Los gránulos de liberación prolongada que contienen 0,72 mg de 17-β-Estradiol se implantan subcutáneamente en ratones nu/nu. Las células MCF-7 se cultivan en RPMI que contiene FBS al 10 % en CO₂ al 5 %, 37 °C. Las células se centrifugan y se resuspenden en RPMI al 50 % (sin suero) y Matrigel al 50 % en 1X10⁷ células/mL. Las células MCF-7 se injetan por vía subcutánea (100 µl/animal) en el costado derecho de 2-3 días después de la implantación de los gránulos y el volumen del tumor (longitud x anchura²/2) se controlan cada dos semanas. Cuando los tumores alcanzan un volumen promedio de ~200 mm³ los animales se asignan al azar y se inicia el tratamiento. Los animales se tratan con el vehículo o el compuesto diariamente durante 4 semanas. El volumen del tumor y el peso corporal se controlan cada dos semanas durante todo el estudio. Al final del período de tratamiento, se toman muestras del plasma y el tumor para los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

III. Preparación de formas de dosificación farmacéuticas

65 Ejemplo 1: Comprimido oral

ES 2 862 648 T3

Se prepara un comprimido mediante la mezcla del 48 % en peso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 45 % en peso de celulosa microcristalina, 5 % en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y 2 % en peso del estearato de magnesio. Los comprimidos se preparan por compresión directa. El peso total de los comprimidos se mantiene a 250-500 mg.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de Fórmula (II):

5

10

15

20

25

30

35

40

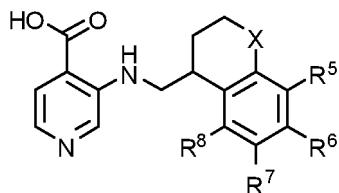
45

50

55

60

65



(II)

en donde,

X es O o CH₂;

R⁶ se selecciona de heterociclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, heterociclalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-SO₂- opcionalmente sustituido, heteroaril-S-opcionalmente sustituido o -N(R¹)(R²), en donde R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido; y cada R⁵, R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, carbociclico C₃-C₇ opcionalmente sustituido, carbocicloxi C₃-C₇ opcionalmente sustituido, carbociclalquilo C₄-C₁₂ opcionalmente sustituido, carbociclalcoxi C₄-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-S- opcionalmente sustituido, aralcoxi C₇-C₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, heterociclalquilo sustituido, heterociclalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-SO₂-opcionalmente sustituido, heteroaril-S- opcionalmente sustituido o -N(R¹)(R²), en donde R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido;

con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁷ y R⁸ sea hidrógeno.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1 que tiene la estructura de Fórmula (IIa):

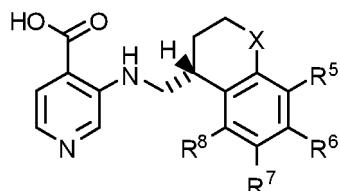
45

50

55

60

65



(IIa)

en donde,

X es O o CH₂;

R⁶ se selecciona de heterociclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, heterociclalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-SO₂- opcionalmente sustituido, heteroaril-S-opcionalmente sustituido o -N(R¹)(R²), en donde R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido; y cada R⁵, R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, carbociclico C₃-C₇ opcionalmente sustituido,

- carbocicloloxi C₃-C₇ opcionalmente sustituido, carbocicllalquilo C₄-C₁₂ opcionalmente sustituido, carbocicllalcoxi C₄-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-S- opcionalmente sustituido, aralcoxi C₇-C₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterocicloloxi opcionalmente sustituido, heterocicllalquilo sustituido, heterocicllacoxi opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-SO₂- opcionalmente sustituido, heteroaril-S- opcionalmente sustituido o -N(R¹)(R²), en donde R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido;

con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁷ y R⁸ sea hidrógeno.

3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 2, en donde X es O o en donde X es CH₂.

4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 2, en donde R⁵ es hidrógeno o R⁷ es hidrógeno o R⁸ es hidrógeno, o en donde R⁵, R⁷ y R⁸ son hidrógeno.

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 2, en donde R⁶ se selecciona del grupo que consiste en heterociclico opcionalmente sustituido, heterocicloloxi opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀-SO₂- opcionalmente sustituido y heteroaril-S- opcionalmente sustituido.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 2,

en donde R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es hidrógeno; y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido; o

en donde R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es alquilo opcionalmente sustituido; y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido- o alquil-CO- opcionalmente sustituido.

7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 4, en donde R⁵, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y en donde R⁶ es -N(R¹)(R²), en donde R¹ es alquilo opcionalmente sustituido; y R² se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido.

8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 7, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido y alquil-CO- opcionalmente sustituido.

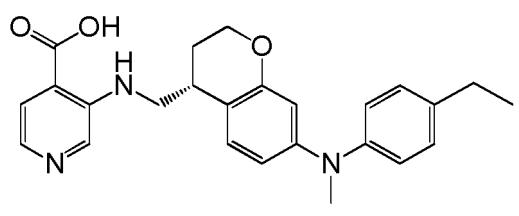
9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 8, en donde R¹ es un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido o en donde R¹ es un grupo CH₃.

10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 8, en donde el arilo opcionalmente sustituido se sustituye con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₅ opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, hidroxi, amino, alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido, alquilamino opcionalmente sustituido, dialquilamino opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o cicloalcoxi opcionalmente sustituido.

11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 8, en donde el arilo opcionalmente sustituido se sustituye con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido, halógeno o alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido y en donde R¹ es un grupo CH₃ y X es O.

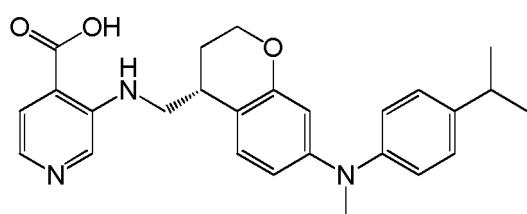
12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 2, que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

5



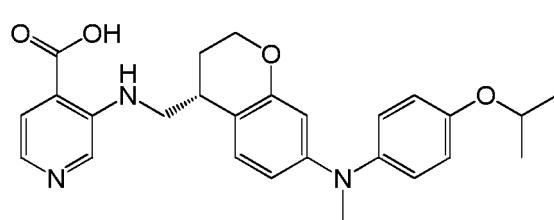
10

15



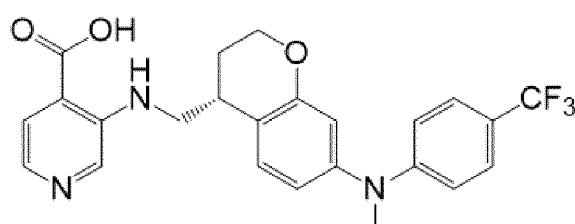
20

25



30

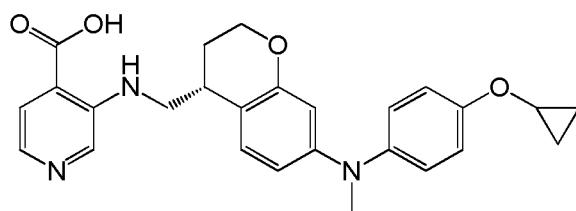
35



y

40

45



13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (II) como se define en la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50

14. La composición que comprende la Fórmula (II) como se define en la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento del cáncer.

55 15. La composición como se define en la reivindicación 14 para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma.