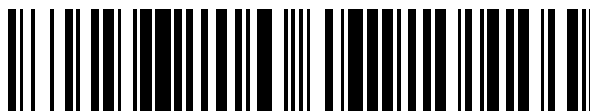


19



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

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

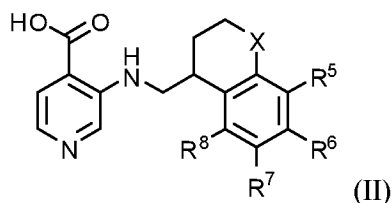
Antecedentes

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

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 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 bioisómero del ácido carboxílico del mismo y en la posición 3 un grupo amino sustituido.

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



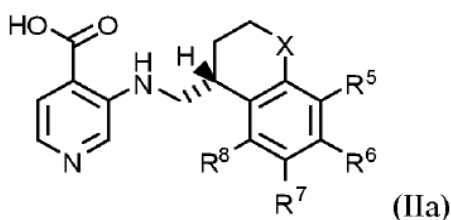
en donde,

X es O o CH<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona de heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociciloxi opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heteroaril-S- opcionalmente sustituido o -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se elige independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, carbociciloxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilalcoxi C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, ariloxi C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-S- opcionalmente sustituido, aralcoxi C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociciloxi opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo sustituido, heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>-, heteroaril-S- o -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) opcionalmente sustituido, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> sea hidrógeno.

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



en donde,

X es O o CH<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona de heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociciloxi opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heteroaril-S- o -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) opcionalmente sustituido, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, carbocicloxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, carbocicilalcoxi C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, ariloxi C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-S- opcionalmente sustituido, aralcoxi C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociciloxi opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo sustituido,

heterocicilalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heteroaril-S- o -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) opcionalmente sustituido, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> sea hidrógeno.

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.

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

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  $\text{-NH}_2$ .

"Ciano" se refiere al radical  $\text{-CN}$ .

5 "Nitro" se refiere al radical  $\text{-NO}_2$ .

"Oxa" se refiere al radical  $\text{-O-}$ .

"Oxo" se refiere al radical  $\text{=O}$ .

10 "Tioxo" se refiere al radical  $\text{=S}$ .

"Imino" se refiere al radical  $\text{=N-H}$ .

15 "Oximo" se refiere al radical  $\text{=N-OH}$ .

"Hidrazino" se refiere al radical  $\text{=N-NH}_2$ .

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  $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ ). En ciertas modalidades, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ). En ciertas modalidades, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende un átomo de carbono (*por ejemplo*, alquilo  $\text{C}_1$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo  $\text{C}_5\text{-C}_{15}$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo  $\text{C}_5\text{-C}_8$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo  $\text{C}_2\text{-C}_5$ ). En otras modalidades, un grupo alquilo comprende de dos a diez átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo  $\text{C}_3\text{-C}_5$ ). 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,  $\text{-OR}^a$ ,  $\text{-SR}^a$ ,  $\text{-OC(O)-R}^a$ ,  $\text{-N(R}^a)_2$ ,  $\text{-C(O)R}^a$ ,  $\text{-C(O)OR}^a$ ,  $\text{-C(O)N(R}^a)_2$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $\text{-S(O)}_t\text{R}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2) y  $\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$  (donde  $t$  es 1 o 2), donde cada  $\text{R}^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, 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,  $\text{-OR}^a$ ,  $\text{-SR}^a$ ,  $\text{-OC(O)-R}^a$ ,  $\text{-N(R}^a)_2$ ,  $\text{-C(O)R}^a$ ,  $\text{-C(O)OR}^a$ ,  $\text{-C(O)N(R}^a)_2$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $\text{-S(O)}_t\text{R}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2) y  $\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$  (donde  $t$  es 1 o 2) donde cada  $\text{R}^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, 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,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{-SR}^a$ ,  $\text{-OC(O)-R}^a$ ,  $\text{-N(R}^a)_2$ ,  $\text{-C(O)R}^a$ ,  $\text{-C(O)OR}^a$ ,  $\text{-C(O)N(R}^a)_2$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $\text{-S(O)}_t\text{R}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2) y  $\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$  (donde  $t$  es 1 o 2) donde cada  $\text{R}^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquilenos" o "cadena de alquilenos" 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 alquilenos 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 alquilenos al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquilenos o a través de dos carbonos dentro de la cadena. En ciertas modalidades, un alquilenos comprende de uno a ocho átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>). En otras modalidades, un alquilenos comprende de uno a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>). En otras modalidades, un alquilenos comprende de uno a cuatro átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otras modalidades, un alquilenos comprende de uno a tres átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otras modalidades, un alquilenos comprende de uno a dos átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). En otras modalidades, un alquilenos comprende un átomo de carbono (*por ejemplo*, alquilenos C<sub>1</sub>). En otras modalidades, un alquilenos comprende de cinco a ocho átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilenos C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>). En otras modalidades, un alquilenos comprende de dos a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilenos C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>). En otras modalidades, un alquilenos comprende de tres a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilenos C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>). A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, una cadena de alquilenos está opcionalmente sustituida por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilililo, -OR<sup>a</sup>, R<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde *t* es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde *t* es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde *t* es 1 o 2) y -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde *t* es 1 o 2) donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"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 (4*n*+2)  $\pi$ -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, alquilenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquilenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde *t* es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde *t* es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde *t* es 1 o 2) and -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde *t* es 1 o 2), donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R<sup>b</sup> es independientemente un enlace directo o un alquilenilo lineal o ramificado o cadena de alquilenos y R<sup>c</sup> es un alquilenos lineal o ramificado o cadena de alquilenos, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>c</sup>-arilo donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquilenos del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.

"Aralquilenilo" se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>d</sup>-arilo donde R<sup>d</sup> es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquilenilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquilenos del radical aralquilenilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilenos.

"Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>e</sup>-arilo, donde R<sup>e</sup> es una cadena de alquilenos 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 alquilenos del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquilenos.

"Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R<sup>c</sup>-arilo donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquilenos del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.

"Carbociclilo" 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 carbociclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras modalidades, un carbociclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple. El carbociclilo 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 carbociclilo completamente saturado también se denomina "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se denomina "cicloalquenilo". Los ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, *por ejemplo*, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales carbociclilos 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 "carbociclilo" incluye radicales carbociclilos 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, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2) and  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde  $t$  es 1 o 2), donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o un alquilenilo lineal o ramificado o cadena de alquilenilo, y  $R^c$  es un alquilenilo lineal o ramificado o cadena de alquilenilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

"Carbocicilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R^c$ -carbociclilo donde  $R^c$  es una cadena de alquilenilo como se definió anteriormente. La cadena de alquilenilo y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

"Carbocicilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula  $-O-R^c$ -carbociclilo donde  $R^c$  es una cadena de alquilenilo como se definió anteriormente. La cadena de alquilenilo y el radical carbociclilo 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.

"Heterociclilo" 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 heterociclilo 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 heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. El heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del(de los) anillo(s). Los ejemplos de tales radicales heterociclilos 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, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, el término "heterociclilo" incluye radicales heterociclilos 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, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde  $t$  es 1 o 2), donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o un alquilenilo

lineal o ramificado o cadena de alquileo, y R<sup>c</sup> es un alquienileno lineal o ramificado o cadena de alquileo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

"N-heterociclilo" o "heterociclilo unido a N" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo 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, imidazolidinilo e imidazolidinilo.

"C-heterociclilo" o "heterociclilo unido a C" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo 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.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>c</sup>-heterociclilo donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heterociclilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R<sup>c</sup>-heterociclilo donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

"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  $(4n+2)$   $\pi$ -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, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotiazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclohepta[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, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, 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, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 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]pridinilo 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, alquienilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquienilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquienilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2) y -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2), donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R<sup>b</sup> es

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

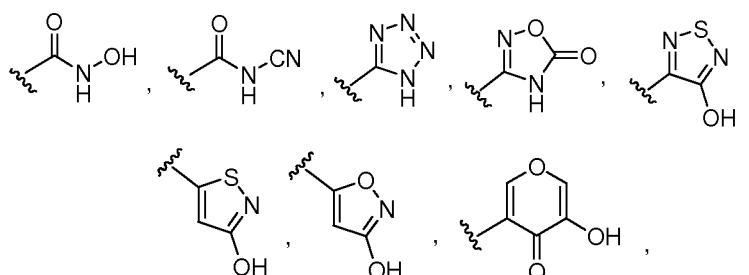
5 "N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente 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 alquileno 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 alquileno del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileno. 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 alquileno 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 alquileno del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileno. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

Como se usa en la presente descripción, "bioisótero 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,



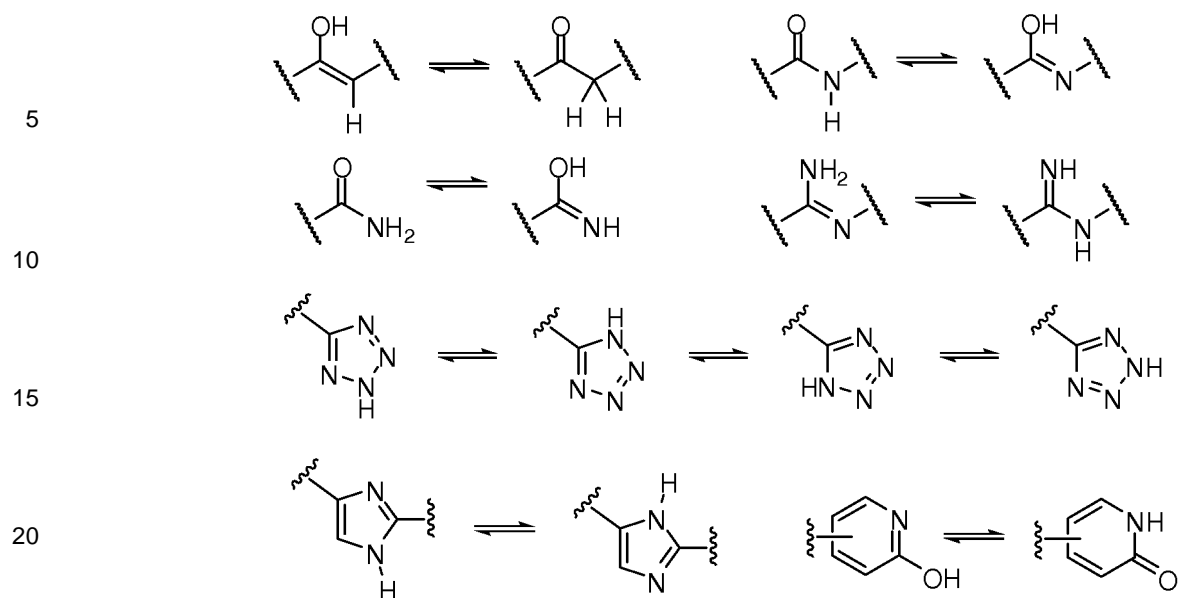
y similares.

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 estereoisoméricas 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 olefínicos 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 Un "estereoisómero" 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 estereoisómeros y sus mezclas e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas estructuras moleculares son imágenes exactas no superponibles entre sí.

60 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:





25 "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.

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 cualquiera 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.

35 "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 alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos, 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, piro-sulfatos, 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.

60 "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,

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

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.

"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).

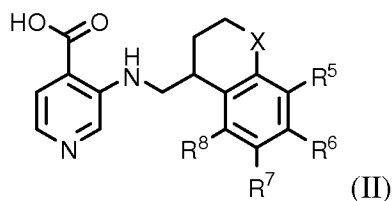
Se proporciona una discusión sobre los profármacos en Higuchi, T. y otros, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, vol. 14 y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987,.

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 hidroxilo, 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 hidroxilo 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

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.

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



en donde,

X es O o CH<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona de heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heteroaril-S- o -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) opcionalmente sustituido, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se

selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, carbociclioxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilalcoxi C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, ariloxi C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-S- opcionalmente sustituido, aralcoxi C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclioxi opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo sustituido, heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>-opcionalmente sustituido, heteroaril-S-, o-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) opcionalmente sustituido en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> 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 CH<sub>2</sub>. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde cada R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

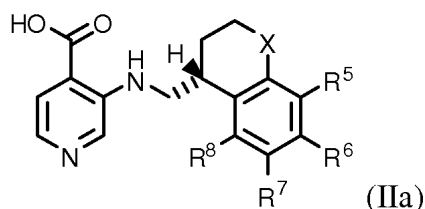
Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>7</sup> es hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>8</sup> es hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno.

Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>6</sup> es heterociclilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>6</sup> es hetero- ciclioxi opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>6</sup> es heterociclilalquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>6</sup> es heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>6</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>-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 R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno y R se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es alquilo opcionalmente sustituido y R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y R<sup>2</sup> es alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y R<sup>2</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y R<sup>2</sup> es heterociclilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y R<sup>2</sup> es cicloalquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y R<sup>2</sup> es cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y R<sup>2</sup> 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 R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y R<sup>2</sup> es heteroaril-CO- opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y R<sup>2</sup> es cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto, o un

estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II), en donde  $R^6$  es  $-N(R^1)(R^2)$  y  $R^2$  es alquil-CO- opcionalmente sustituido.

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



en donde,

X es O o  $CH_2$ ;

$R^6$  se selecciona de heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclioxi opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido, arilo  $C_6-C_{10}$ - $SO_2$ - opcionalmente sustituido, heteroaril-S- o  $-N(R^1)(R^2)$  opcionalmente sustituido, en donde  $R^1$  es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y  $R^2$  se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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  $R^5$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, carbociclilo  $C_3-C_7$  opcionalmente sustituido, carbociclioxi  $C_3-C_7$  opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo  $C_4-C_{12}$  opcionalmente sustituido, carbociclilalcoxi  $C_4-C_{12}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alquenoilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, ariloxi  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_6-C_{10}$ -S- opcionalmente sustituido, aralcoxi  $C_7-C_{14}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclioxi opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo sustituido, heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido, arilo  $C_6-C_{10}$ - $SO_2$ - opcionalmente sustituido, heteroaril-S-, o  $-N(R^1)(R^2)$ , opcionalmente sustituido en donde  $R^1$  es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y  $R^2$  se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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  $R^5$ ,  $R^7$  y  $R^8$  sea hidrógeno.

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  $CH_2$ .

Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^5$  es hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^7$  es hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^8$  es hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^5$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O; y  $R^5$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son hidrógeno.

Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^6$  es heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclioxi opcionalmente sustituido.

Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^6$  está opcionalmente sustituido arilo  $C_6-C_{10}$ - $SO_2$ - o heteroaril-S- opcionalmente sustituido.

Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^6$  es  $-N(R^1)(R^2)$ , en donde  $R^1$  es hidrógeno; y  $R^2$  se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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.

Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^6$  es  $-N(R^1)(R^2)$ , en donde  $R^1$  es alquilo opcionalmente sustituido; y  $R^2$  se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo



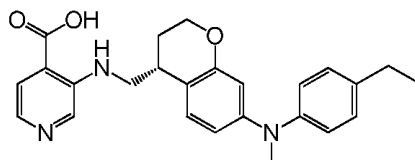
sustituido opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxi opcionalmente sustituido o cicloalcoxi opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O; R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno; R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es alquilo opcionalmente sustituido; y R<sup>2</sup> es arilo sustituido opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de heterociclilo 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 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno; R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es alquilo opcionalmente sustituido; y R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de 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; R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno; R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es alquilo opcionalmente sustituido; y R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido, halógeno o alcoxi C1-C5 opcionalmente sustituido.

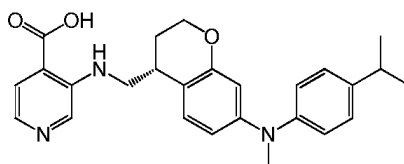
Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno; R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es alquilo opcionalmente sustituido; y R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido con al menos un 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; R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno; R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es alquilo opcionalmente sustituido; y R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido con al menos un 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; R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno; R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es un grupo CH<sub>3</sub>; y R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido, halógeno o alcoxi C1-C5 opcionalmente sustituido.

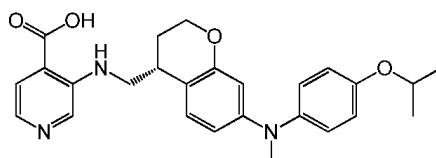
Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



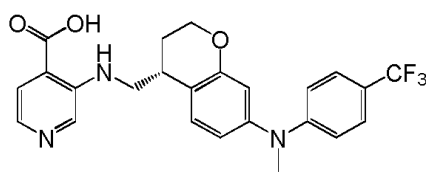
Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



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

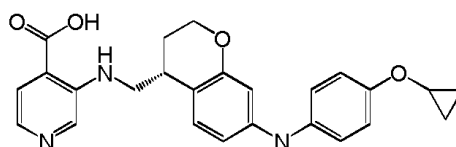


Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



o.

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



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-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metil) amino)piridina- 4-carboxílico
2		Ácido 3-(((1S)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico
3		Ácido 3-([6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico
4		Ácido 3-(1[6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico
5		Ácido 3-([6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico
6		Ácido 3-(((1R)-6-[(2-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino) piridina-4-carboxílico

(continuación)

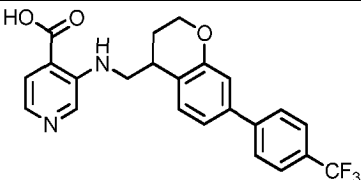
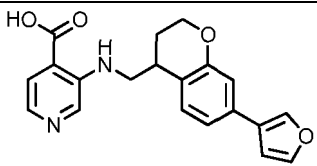
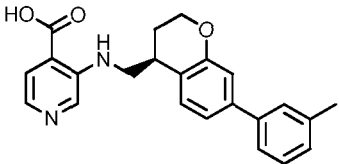
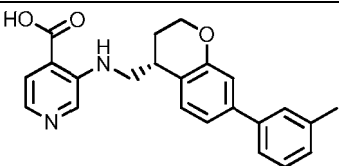
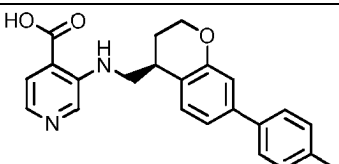
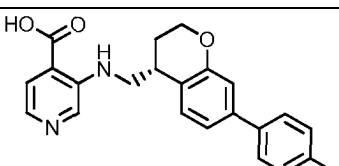
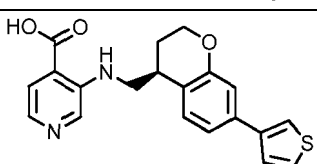
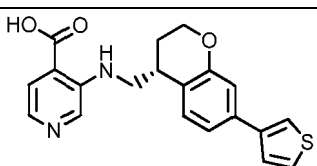
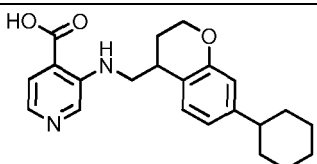
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
7		Ácido 3-(((1R)-6-[(3-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
8		Ácido 3-(((1R)-6-[(4-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
9		Ácido 3-(((1R)-6-[(4-chlorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
10		Ácido 3-(((1R)-6-[etil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
11		Ácido 3-(((1R)-6-[metil(piridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
12		Ácido 3-(((1R)-6-[metil(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-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
15		Ácido 3-((1[7-(fenilamino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
16		Ácido 3-((1[7-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
17		Ácido 3-((7-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
18		Ácido 3-(((4R)-7-[metil(fenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
19		Ácido 3-(((4R)-7-[(2-fluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-yl)metil)amino)piridina-4-carboxílico
20		Ácido 3-(((4R)-7-[(3-fluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
21		Ácido 3-(((4R)-7-[(4-fluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
22		Ácido 3-(((4R)-7-[metil(4-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
23		Ácido 3-(((4R)-7-[(4-clorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
24		Ácido 3-(((4R)-7-[etil(fenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
25		Ácido 3-((2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
26		Ácido 3-((2-[metil(fenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
27		Ácido 3-((7-([4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
28		Ácido 3-((7-([furan-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
29		Ácido 3-(((4S)-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
30		Ácido 3-(((4R)-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
31		Ácido 3-(((4S)-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
32		Ácido 3-(((4R)-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
33		Ácido 3-(((4S)-7-(tiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
34		Ácido 3-(((4R)-7-(tiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
36		Ácido 3-(((4S)-7-(2-metiltiofen-3-yl)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
37		Ácido 3-(((4R)-7-(2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
38		Ácido 3-(((7-(3-metilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
39		Ácido 3-(((4S)-7-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
40		Ácido 3-(((4R)-7-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
41		Ácido 3-(((4S)-7-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
42		Ácido 3-(((4R)-7-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
43		Ácido 3-(((4R)-7-(5-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
44		Ácido 3-(((4R)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)-3,4-dihidro- 2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4- carboxílico
45		Ácido 3-(((4R)-7-(2-cloro-5-fluorofenil)-3,4-dihidro- 2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4- carboxílico
46		Ácido 3-(((4R)-7-[2-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro- 2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4- carboxílico
47		Ácido 3-(((4S)-7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4- carboxílico
48		3-(((4R)-7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4- carboxílico
49		Ácido 3-(((7-(tiofen-2-ilsulfanil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4- carboxílico
50		Ácido 3-(((4S)-7-[(2-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidro- 2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4- carboxílico
51		Ácido 3-(((4R)-7-[(2-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidro- 2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4- carboxílico
52		Ácido 3-(((4S)-7-[(3-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro- 2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4- carboxílico
53		Ácido 3-(((4R)-7-[(3-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro- 2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4- carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
54		Ácido 3-([[(4S)-7-[(4-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
55		Ácido 3-([[(4R)-7-[(4-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
56		Ácido 3-([[(6-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
57		Ácido 3-([[(1S)-6-(2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
58		Ácido 3-([[(1R)-6-(2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
59		Ácido 3-([[(6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
60		Ácido 3-([[(1S)-6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
61		Ácido 3-([[(1R)-6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
62		Ácido 3-([[(6-[2-(trifluorometil)fenoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
63		Ácido 3-([[(6-(oxan-4-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
64		Ácido 3-([[(1R)-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
65		Ácido 3-(((1R)-6-(2,4-difluorofenoxy)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
66		Ácido 3-(((1R)-6-(2-fluoro-4-metilfenoxy)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
67		Ácido 3-(((1R)-6-(2-clorofenoxy)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
68		Ácido 3-(((1S)-6-[(3-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
69		Ácido 3-(((1R)-6-[(3-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
70		Ácido 3-(((1S)-6-[(2-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
71		Ácido 3-(((1R)-6-[(2-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
72		Ácido 3-(((1S)-6-[(2-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
73		Ácido 3-(((1R)-6-[(2-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
74		Ácido 3-(((1S)-6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
75		Ácido 3-(((1R)-6-((3-fluorofenil)sulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico
76		Ácido 3-(((1S)-6-((4-fluorofenil)sulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico
77		Ácido 3-(((1R)-6-((4-fluorofenil)sulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico
78		Ácido 3-(((1S)-6-((4-metilfenil)sulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico
79		Ácido 3-(((1R)-6-((4-metilfenil)sulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico
80		Ácido 3-(((6-(piridin-2-ilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico
81		Ácido 3-(((1S)-6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico
82		Ácido 3-(((1R)-6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico
83		Ácido 3-(((1S)-6-(4-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico
84		Ácido 3-(((1R)-6-(4- metilbencenosulfonil)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico
85		Ácido 3-(((1S)-6-(3- metilbencenosulfonil)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina- 4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
86		Ácido 3-((1R)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
87		Ácido 3-((6-(3-fluorobencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
88		Ácido 3-((6-(oxan-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
89		Clorhidrato del ácido 3-((6-(2-metilpiridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
90		Ácido 3-(((1S)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
91		Ácido 3-(((1R)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
92		Ácido 3-((2H,3H,6H,7H,8H,9H-nafto[1,2-b]furan-6-ilmetil)amino)piridina-4-carboxílico
93		Ácido 3-((6,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
94		Ácido 3-((6-metoxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
95		Ácido 3-((6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
96		Ácido 3-(((1S)-7-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
97		Ácido 3-(((1R)-7-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
98		Ácido 3-(((1S)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
99		Ácido 3-(((1R)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
100		Ácido 3-(((4S)-7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
101		Ácido 3-(((4R)-7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
102		Ácido 3-(((4R)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
103		Ácido 3-(((1R)-6-[(4-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
104		Ácido 3-(((4R)-7-[(2,4-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
105		Ácido 3-(((4R)-7-[metil(3-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
106		Ácido 3-(((1R)-6-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)métil)amino)piridina-4-carboxílico
107		Ácido 3-(((4R)-7-(2-cloro-5-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)métil)amino)piridina-4-carboxílico
108		Ácido 3-(((1R)-6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)métil)amino)piridina-4-carboxílico
109		Ácido 3-(((4R)-7-[(3,5-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)métil)amino)piridina-4-carboxílico
110		Ácido 3-(((4R)-7-[(3-clorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)métil)amino)piridina-4-carboxílico
111		Ácido 3-(((4R)-7-[metil(2-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)métil)amino)piridina-4-carboxílico
112		Ácido 3-(((4R)-7-[(4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)métil)amino)piridina-4-carboxílico
113		Ácido 3-(((1R)-6-[metil(oxan-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)métil)amino)piridina-4-carboxílico
114		Ácido 3-(((1R)-6-[(4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)métil)amino)piridina-4-carboxílico
115		Ácido 3-(((1R)-6-[(3-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)métil)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
116		Ácido 3-(((4R)-7-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
117		Ácido 3-(((4R)-7-[(3-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
118		Ácido 3-(((4R)-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
119		Ácido 3-(((4R)-7-[(4-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
120		Ácido 3-(((1R)-6-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
121		Ácido 3-(((1R)-6-[metil(6-metoxipiridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
122		Ácido 3-(((1R)-6-[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
123		Ácido 3-(((1R)-6-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
124		Ácido 3-(((4R)-7-(2-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
126		Ácido 3-(((4R)-7-((4-etinilfenil)(metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
128		Ácido 3-(((4R)-7-(metil[4-(trifluorometil)fenil]amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
129		Ácido 3-(((7-[fenil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
130		Ácido 3-(((1R)-6-[bencil(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
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
133		Ácido 3-(((1R)-6-[ciclopentil(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
134		Ácido 3-(((4R)-7-((4-ciclopropilfenil)(metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
136		Ácido 3-(((4R)-7-((1-benzofuran-5-yl)(methyl)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino) piridina-4-carboxílico
137		Ácido 3-(((1R)-6-((1-benzofuran-5-yl)(methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino) piridina-4-carboxílico
138		Ácido 3-(((4R)-7-(2-hidroxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
140		Ácido 3-(((1R)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino) piridina-4-carboxílico
141		Ácido 3-(((4R)-7-((1-benzofuran-6-il)(metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino) piridina-4-carboxílico
142		Ácido 3-((3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
143		Ácido 3-(((1R)-6-[metil(3-metilfenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino) piridina-4-carboxílico
144		Ácido 3-(((1R)-6-[metil(tiofen-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
145		Ácido 3-(((4R)-7-[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino) piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
146		Ácido 3-(((6-((methyl(phenyl)amino)-3,4-dihydro-1H-2-benzopiran-1-yl)methyl)amino)piridina-4- carboxílico
147		Ácido 3-(((1 R)-6-[(2-hidroxietyl)(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metyl)amino) piridina-4-carboxílico
148		Ácido 3-(((4R)-7-[(metyl(6-metilpiridin-2-il)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metyl]amino) piridina-4-carboxílico
149		Ácido 3-[(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metyl) amino]piridina-4-carboxílico
150		Ácido 3-(((1R)-6-[(3-metoxifenil)(metyl)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metyl)amino) piridina-4-carboxílico
151		Ácido 3-(((4R)-7-[(3-fluoro-4-metilfenil)(metyl) amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metyl) amino)piridina-4-carboxílico
152		Ácido 3-((1(4R)-7-[(5-cloropiridin-2-il)(metyl)amino]- 3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metyl]amino) piridina-4-carboxílico
153		Ácido 3-((1(4R)-7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)(metyl) amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metyl] amino)piridina-4-carboxílico
154		Ácido 3-(((4R)-7-[(4-etilfenil)(metyl)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metyl)amino) piridina-4-carboxílico
155		Ácido 3-(((1R)-6-[(metyl(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metyl]amino)piridina- 4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
156		Ácido 3-(((1R)-6-[[4-((5-metilpirimidin-2-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino) piridina-4-carboxílico
157		Ácido 3-(((4R)-7-[[5-etilpiridin-2-il](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil]amino) piridina-4-carboxílico
158		Ácido 3-(((1R)-6-[[4-(hidroximetil)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl]metil]amino)piridina-4-carboxílico
159		Ácido 3-(((1 R)-6-[[metil(1-metil-1H-pirazol-4-yl)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl]metil]amino)piridina-4-carboxílico
160		Ácido 3-(((1R)-6-[[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
161		Ácido 3-(((1R)-6-[[4-(ciclopropilfenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
162		Ácido 3-(((1R)-6-[[2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
163		Ácido 3-(((1R)-6-[[4-(ciclopropilfenil)(2-metoxietil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
164		Ácido 3-(((1R)-6-[[4-(metoximetil)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico
165		Ácido 3-(((1R)-6-[[4-(hidroxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
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
167		Ácido 3-(((1R)-6-{metil[4-(pirrolidin-1-il)fenil]}amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
168		Ácido 3-(((1R)-6-({4-[(1R)-1-hidroxietil]}fenil)}(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
169		Ácido 3-(((1R)-6-({4-[(1S)-1-hidroxietil]}fenil)}(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
170		Ácido 3-(((1R)-6-{metil[4-(morfolin-4-il)fenil]}amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
172		Ácido 3-(((1R)-6-[(2-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
173		Ácido 3-(((1R)-6-[metil(piridin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
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
176		Ácido 3-(((4R)-7-[(4-etenilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
177		Ácido 3-(((1R)-6-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)pyridine-4-carboxílico
178		Ácido 3-(((4R)-7-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
180		Ácido 3-(((1R)-6-{[4-(azetidin-1-il)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
181		Ácido 3-(((1R)-6-{metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
182		Ácido 3-(((4R)-7-{metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
184		Ácido 3-(((1R)-6-{[4-(difluorometoxi)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
186		Ácido 3-(((4R)-7-((4-eto xifenil)(metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
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
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
190		Ácido 3-(((4R)-7-[[4-(difluorometoxi)fenil] (metil) amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
191		Ácido 3-(((1R)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino) piridazina-4-carboxílico
192		Ácido 3-(((4R)-7-{metil[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil] amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
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
195		Ácido 3-(((1R)-6-[[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)fenil] (metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metil)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
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
197		Ácido 3-(([(1R)-6-([4-(2-metoxietoxi)fenil] (metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
198		Ácido 3-(([(4R)-7-(1-feniletil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
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
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
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
203		Ácido 3-(([(4R)-7-(1-fenilciclopropil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
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
206		Ácido 3-(((4R)-7-[(3,4-dimetilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
207		Ácido 3-(((4R)-7-[[4-(2-hidroxietyl)fenil] (metil) amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil) amino)piridina-4-carboxílico
208		Ácido 3-(((4R)-7-[metil(4-propilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
209		Ácido 3-(((1R)-6-[[4-(ciclopropilmetoxi)fenil] (metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metil)amino)piridina-4-carboxílico
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
211		Ácido 3-(((4R)-7-[[4-(ciclopropilmethoxy)fenil] (metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
212		Ácido 3-(((4R)-7-[metil(4-propoxifenil)amino]-3,4- dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
213		Ácido 3-(((4R)-7-[[4-(ciclopropoxifenil)(metil) amino] -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil) amino)piridina-4-carboxílico
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
215		Ácido 3-(((4R)-7-[[4-(ciclopropilmetil)fenil](metil) amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil) amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Comentarios
216		Ácido 3-(((4R)-7-[(4-ciclopropanecarbonil)fenil](metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
217		Ácido 3-(((1S)-5-[metil(fenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
218		Ácido 3-(((1R)-5-[metil(fenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
219		Ácido 3-(((1S)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
220		Ácido 3-(((1R)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
221		Ácido 3-(((1S)-5-[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
222		Ácido 3-(((1R)-5-[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
223		Ácido 3-(((1S)-5-[4-(ciclopropil)fenil](metil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
224		Ácido 3-(((1R)-5-[4-(ciclopropil)fenil](metil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico
225		Ácido 3-(((3S)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)methyl)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

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

TABLA 2

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

(continuación)

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

65



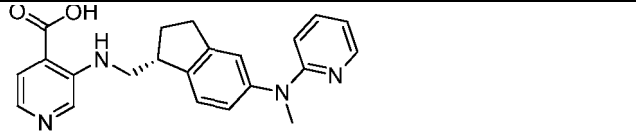
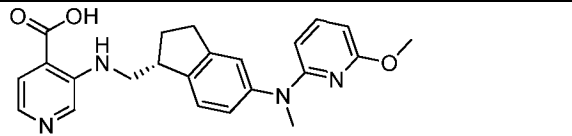
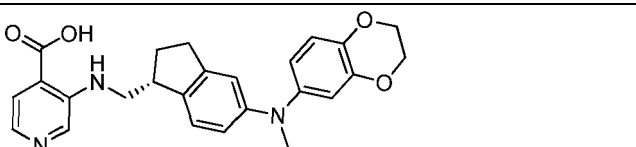
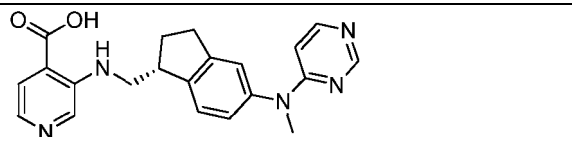
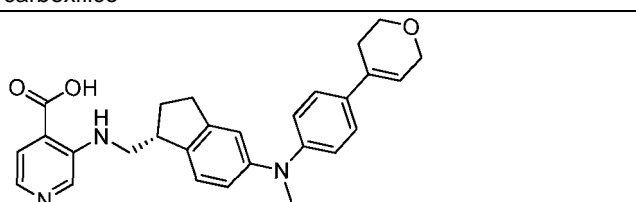
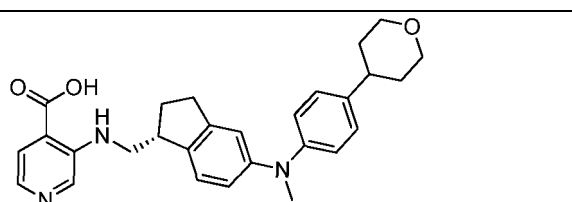
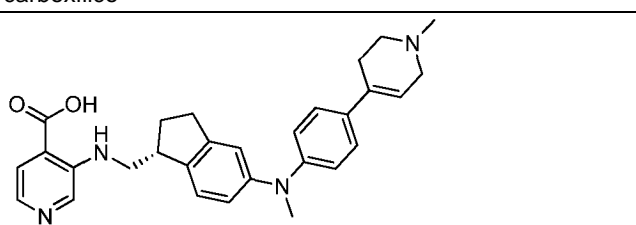
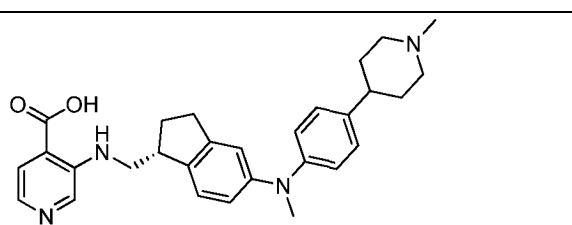
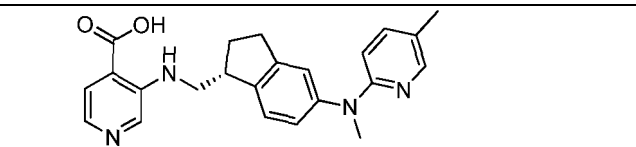
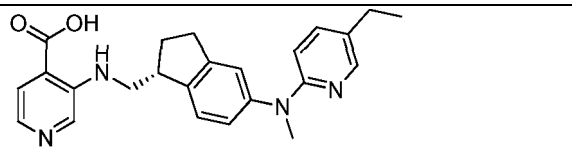
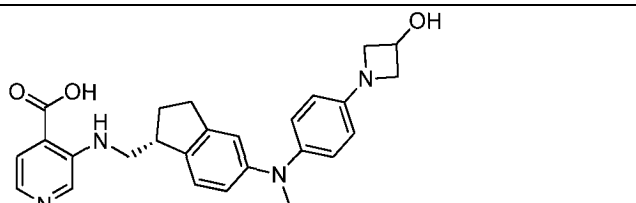
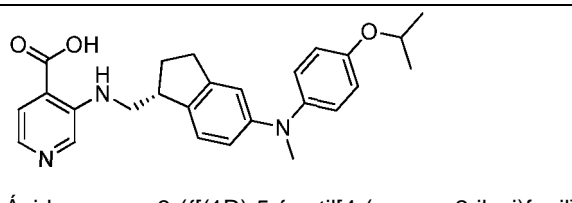
(continuación)

5		
10	Ácido 3-(((4S)-7-(4-ciano-2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((4S)-7-(4-ciano-3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
15		
20	Ácido 3-(((4S)-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((4S)-7-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
25		
30	Ácido 3-(((4S)-7-(2-cloro-4-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((4S)-7-(3-cloro-4-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
35		
40	Ácido 3-(((4S)-7-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((4S)-7-(5-clorotiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
45		
50	Ácido 3-(((4S)-7-[5-(trifluorometil)tiofen-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((4S)-7-(5-cianotiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
55		
60	Ácido 3-(((4S)-7-(5-clorotiofen-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((4S)-7-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

5		
10	Ácido 3-(((4S)-7-(5-cianotiofen-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((3S)-6-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
15		
20	Ácido 3-(((1R)-5-{metil[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((1R)-5-{[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)fenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
25		
30	Ácido 3-(((1R)-5-{[4-metoxifenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((1R)-5-{[4-etoxifenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
35		
40	Ácido 3-(((1R)-5-{[3-metoxifenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((1R)-5-{[4-(azetidin-1-il)fenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
45		
50	Ácido 3-(((1R)-5-{[3-(difluorometoxi)fenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((1R)-5-{[3-etoxifenil](metil)amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico
55		
60	Ácido 3-(((1R)-5-{metil[4-(propan-2-il)fenil]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((1R)-5-{metil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

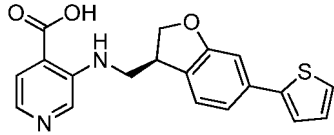
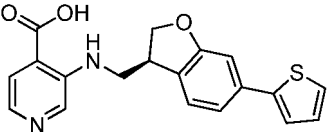
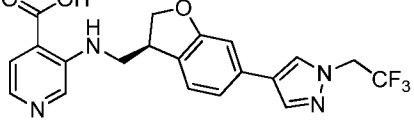
5		
10	Ácido 3-(((1R)-5-[(metil(piridin-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((1R)-5-[(6-metoxipiridin-2-il)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico
15		
20	Ácido 3-(((1R)-5-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((1R)-5-[(metil(pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico
25		
30	Ácido 3-(((1R)-5-[(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((1R)-5-[(metil[4-(oxan-4-il)fenil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico
35		
40	Ácido 3-(((1R)-5-[(metil[4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((1R)-5-[(metil[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico
45		
50	Ácido 3-(((1R)-5-[(metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((1R)-5-[(5-etilpiridin-2-il)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico
55		
60	Ácido 3-(((1R)-5-[(4-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((1R)-5-[(metil[4-(propan-2-ilo)fenil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico

65

(continuación)

5		
10	Ácido 3-(((1R)-5-{[4-(ciclopropilmetoxi)fenil](metil) amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((1R)-5-{metil[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil] amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
15		
20	Ácido 3-(((1R)-5-[metil(4-propoxifenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((1R)-5-{[4-(ciclopropoxifenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
25		
30	Ácido 3-(((1R)-5-{[4-(ciclopropilmetil)fenil](metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((1R)-5-{[4-(ciclopropanecarbonilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
35		
40	Ácido 3-(((3R)-6-{metil[4-(propan-2-il)fenil]amino}-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((3R)-6-{metil[4-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
45		
50	Ácido 3-(((3S)-6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((3S)-6-(4-cianofenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico
55		
60	Ácido 3-(((3S)-6-(tiofen-3-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	Ácido 3-(((3S)-6-(5-metiltiofen-3-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

(continuación)

 <p>Ácido 3-(((3S)-6-(tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico</p>	 <p>Ácido 3-(((3S)-6-(5-metiltiofen-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico</p>
 <p>Ácido 3-(((3S)-6-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-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).

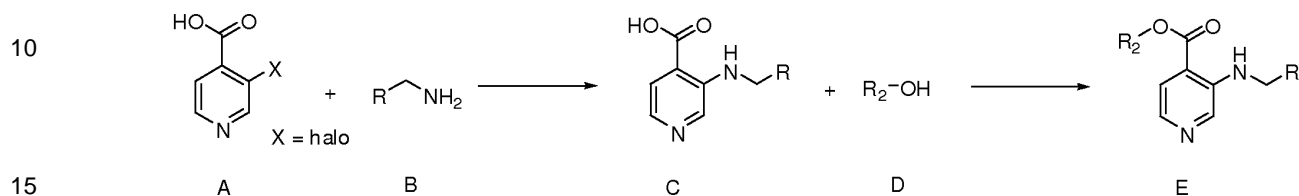
Los métodos conocidos por un experto en la técnica se identifican a través de varios libros de referencia y bases de datos. Los libros y tratados de referencia adecuados que detallan la síntesis de los reactivos útiles en la preparación de los compuestos que se describen en la presente descripción o 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 personalizadas. 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.

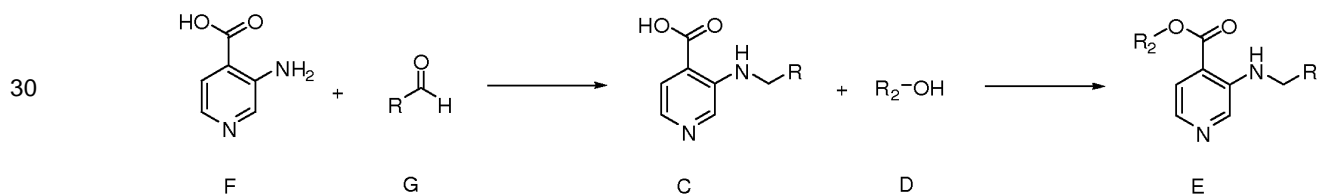
Los compuestos derivados de piridina sustituidos se preparan por las rutas de síntesis generales que se describen a continuación en los Esquemas 1-3.

Esquema 1



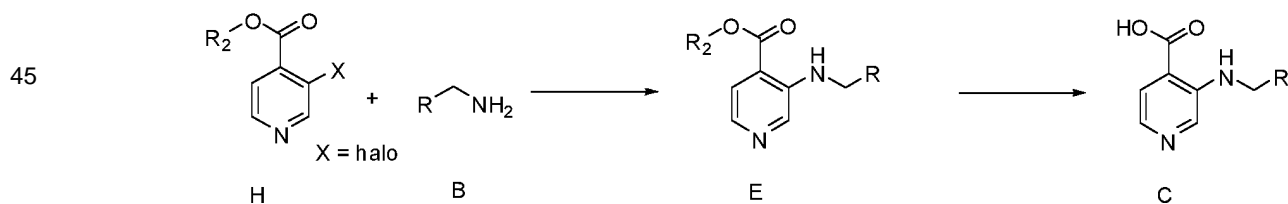
Con referencia al esquema 1, el compuesto A y un compuesto de amina B se mezclan y se tratan en una variedad de condiciones para formar el compuesto C. Por ejemplo, la mezcla de compuesto A y una amina B se pueden someter a irradiación por microondas en un disolvente apropiado, a temperaturas que oscilan 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.

Esquema 2



Con referencia al esquema 2, el compuesto F y un compuesto aldehído 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

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,

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 postraduccionales 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 postraduccionales 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.

#### 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  $\alpha$ -cetoglutarato, en donde la descarboxilación oxidativa del  $\alpha$ -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 PPARG 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 $\sigma$ , 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.

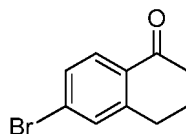
En una modalidad adicional se describe el método para inhibir una enzima desmetilasa de histona que comprende poner en contacto la enzima con un compuesto derivado de piridina sustituido como se describe en la presente descripción, en donde la enzima desmetilasa de histona comprende un dominio JmjC.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

#### Ejemplos

##### I. Síntesis química

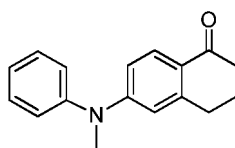
A menos que se indique de cualquier otra manera, los reactivos y los disolventes se usaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Los disolventes anhidros y la cristalería secada al horno se usaron para las transformaciones de síntesis sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos 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 ( $\delta$ ) 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



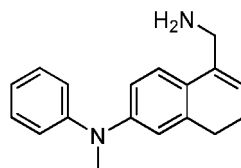
Una solución de  $\text{NaNO}_2$  (2,35 g, 34 mmol) en agua (10 mL) se añadió gota a gota a la solución de 6-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (5,0 g, 31 mmol) en HBr al 25 % (16 mL) a 0 °C. Después, la suspensión se transfirió a una mezcla agitada de CuBr (8,9 g, 62 mmol) en HBr al 48 % (30 mL) 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 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}$ , 225, 227; Encontrado 225, 227.

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



Se añadió a una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ona (2,0 g, 8,9 mmol) en tolueno (20 mL), N-metilanilina (960 mg, 8,9 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (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.

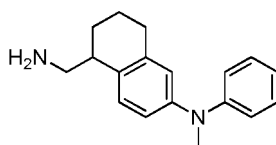
Preparación 1c: Clorhidrato de 5-(aminometil)-N-metil-N-fenil-7,8-dihidronaftalen-2-amina,



A una solución de la Preparación 1b (1,52 g, 6,0 mmol) y  $\text{ZnI}_2$  (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 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para dar 1,52 g (89 %) del 1-(aminometil)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ol en bruto como un sólido blanco.

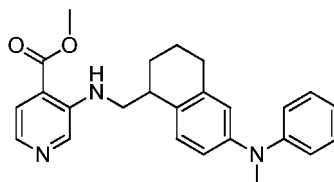
En una solución de este producto intermedio (1,52 g, 5,4 mmol) en metanol (20 mL) se burbujeó gas de HCl seco durante 2 min, mientras que la reacción se enfrió para no dejar que la temperatura supere los 30 °C. Después, la mezcla se agitó a TA durante 1 h. El metanol se evaporó a presión reducida para 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.

Preparación 1d: 5-(aminometil)-N-metil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-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  $\text{N}_2$ . 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  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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.

Preparación 1e: 3-([(6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-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 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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.

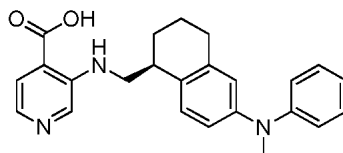
Preparación 1f: 3-([(1S)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo, y

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



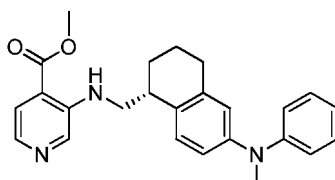
La preparación 1e (200 mg) se separó mediante HPLC quiral (columna: Chiralcel IA, 250 mm x 4,6 mm 5µm; Fase móvil: Hex:EtOH = 85:15; F: 1,0 ml/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar 95 mg (47 %) de la Preparación 1f (6,54 min) y 92 mg (46 %) de la Preparación 2f (7,91 min), cada uno como un aceite amarillo.

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



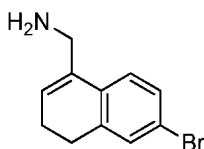
A una solución de la Preparación 1f (95 mg, 0,24 mmol) en THF (6 ml) y H<sub>2</sub>O se añadió (2 mL) LiOH·H<sub>2</sub>O (31 mg, 0,72 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF y el residuo se diluyó con agua y se acidificó 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. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 388; Encontrado, 388.

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



El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 53 % de la Preparación 2f de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 388; Encontrado 388.

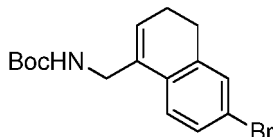
Preparación 3a: Clorhidrato de (6-bromo-3,4-dihidronaftalen-1-il)metanamina.



A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (5,00 g, 22,0 mmol) y ZnI<sub>2</sub> (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 %)

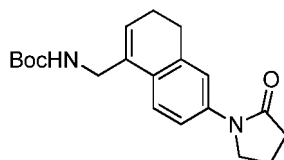
del intermedio 1-(aminometil)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol en bruto como un aceite marrón. Se añadió una solución de este intermedio (4,5 g, 17,4 mmol) en tolueno (100 mL), una solución 4 N de HCl/dioxano (20 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante 10 min. La mezcla se enfrió a TA y se concentró para dar 3,6 g (75 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrN, 237, 239; Encontrado 237, 239.

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



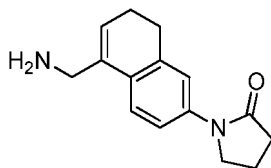
A una solución de la Preparación 3A (1,05 g, 3,84 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TEA (1,6 mL, 11,5 mmol), Boc<sub>2</sub>O (2,1 g, 9,6 mmol) y DMAP (94 mg, 0,77 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex de 20-60 %) para dar 900 mg (69 %) del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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).

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



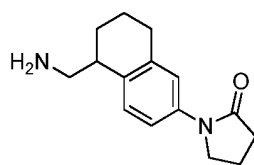
A una solución de la preparación 3b (900 mg, 2,67 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió 2-pirrolidinona (680 mg, 8,0 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 g, 4,0 mmol), BINAP (283 mg, 0,45 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (60 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla 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. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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).

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



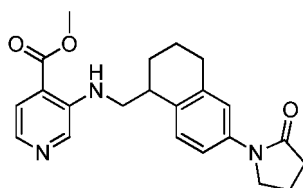
Se agitó una solución de la Preparación 3c (470 mg, 1,37 mmol) en HCl/dioxano 4 N (10 mL) durante la noche a TA. La mezcla se concentró hasta 330 mg (99 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón claro. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 2,19-2,23 (2H, m), 2,38-2,41 (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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O, 243; Encontrado 243.

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



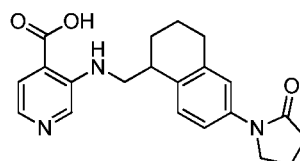
A una solución de la Preparación 3D (330 mg, 1,36 mmol) en MeOH (10 mL) y HCl conc. (una gota) se añadió Pd/C (50 mg) al 10 % a TA bajo N<sub>2</sub>. La suspensión se agitó durante la noche bajo hidrógeno a 50 psi. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se ajustó a pH=8-9 con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 240 mg (72 %) del compuesto del título como un sólido blanco. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O, 245; Encontrado 245.

Preparación 3f: 3-((6-(2-oxopirrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)methyl)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



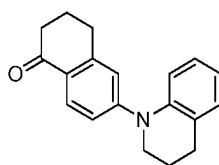
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 15 % de la Preparación 3e de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 380; Encontrado 380.

Ejemplo 3: Ácido 3-((6-(2-oxopirrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)methyl)amino)piridina-4-carboxílico



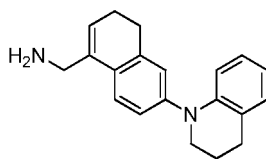
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 92 % de la Preparación 3f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,65-1,69 (1H, m), 1,78-1,84 (3H, m), 2,00-2,07 (2H, m), 2,44-2,50 (2H, m), 2,70-2,73 (2H, m), 3,06-3,10 (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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 366; Encontrado 366.

Preparación 4a: 6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ona



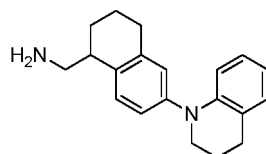
A una solución de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl 4-metilbenceno-1-sulfonato (1,0 g, 3,4 mmol) en THF (20 mL) se añadió 1,2, 3,4-tetrahidroquinolina (0,55 g, 4,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (92 mg, 0,41 mmol), BINAP (383 mg, 0,61 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,7 g, 5,1 mmol). La mezcla 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/hexanos de 10 %) para dar 0,72 g (76 %) del compuesto del título en forma de un aceite marrón. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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, 1,2 Hz, 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO, 278; Encontrado 278.

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



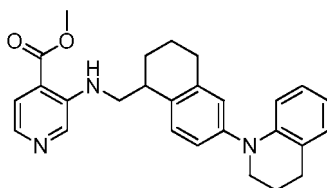
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65 % de la Preparación 4a acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para  $C_{20}H_{22}N_2$ , 291; Encontrado 291.

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



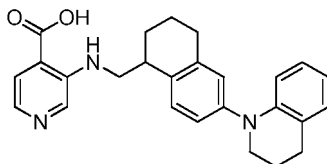
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 96 % de la Preparación 4b acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e, excepto que la reacción se calentó a 50 °C. [M+H] Calculado para  $C_{20}H_{24}N_2$ , 293; Encontrado 293.

Preparación 4d: 3-(((6-((1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



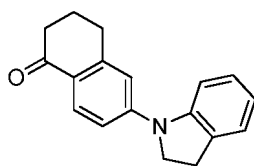
A una solución de la Preparación 4c (0,49 g, 1,7 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió 3-bromoisonicotinato de metilo (0,36 g, 1,7 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (31 mg, 0,033 mmol), Xantphos (58 mg, 0,1 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (0,76 g, 2,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La 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,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  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  $C_{27}H_{29}N_3O_2$ , 428; Encontrado 428.

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



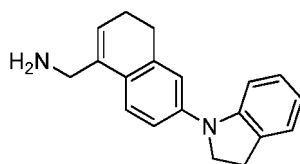
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 21 % de la Preparación 4d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,35 (s, 1H), 7,82 (d,  $J$  = 4,4 Hz, 1H), 7,56 (d,  $J$  = 4,4 Hz, 1H), 7,31 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 7,01-6,93 (m, 3H), 6,86 (dd,  $J$  = 7,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,61 (dd,  $J$  = 7,6 Hz, 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  $C_{26}H_{27}N_3O_2$ , 414; Encontrado 414.

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



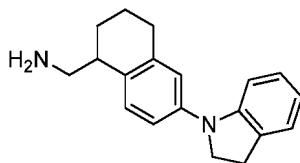
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 93 % mediante el uso de indolina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4a. [M+H] Calculado para  $C_{18}H_{17}NO$ , 264; Encontrado 264.

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



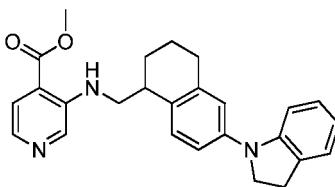
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 77 % de la Preparación 5a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 3a. [M+H] Calculado para  $C_{19}H_{20}N_2$ , 277; Encontrado 277.

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



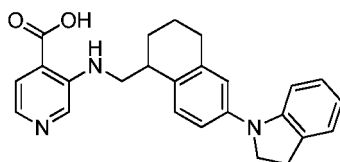
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 97 % de la Preparación 5b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e, excepto que la reacción se calentó a 50 °C. [M+H] Calculado para  $C_{19}H_{22}N_2$ , 279; Encontrado 279.

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



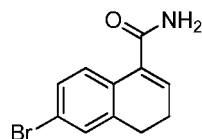
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 24 % de la Preparación 5c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{27}N_3O_2$ , 414; Encontrado 414.

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



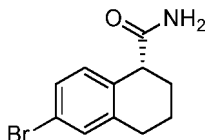
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % de la Preparación 5d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,67-2,88 (4H, m), 2,71-2,77 (2H, m), 3,03-3,10 (3H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 3,56-3,58 (1H, m), 3,88 (2H, t,  $J$  = 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  $C_{25}H_{25}N_3O_2$ , 400; Encontrado 400.

## Preparación 6a: 6-bromo-3,4-dihidronaftaleno-1-carboxamida



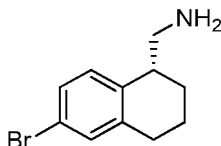
A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (5,46 g, 24,3 mmol) y  $\text{ZnI}_2$  (50 mg) en tolueno (50 mL) se añadió TMSCN (4,82 mL, 48,6 mmol) y la solución se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se enfrió a TA y se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5,6 mL). Luego AcOH (34 mL),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (25 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ , 252, 254; Encontrado 252, 254.

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

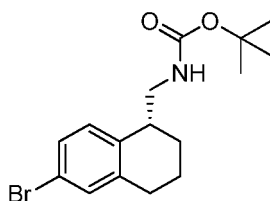


A una solución de la Preparación 6a (4,88 g, 19,4 mmol) en MeOH (75 mL) y THF (75 mL) se añadió  $\text{Ru}(\text{OAc})_2[\text{s-bi nap}]$  (82 mg, 0,097 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C bajo hidrógeno a 120 psi durante la noche. La solución se concentró para dar el compuesto del título en bruto (ee > 80 %). La recristalización en ACN dio 3,8 g (77 %) del compuesto del título (ee > 96 %) en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}$ , 254, 256; Encontrado 254, 256. Columna analítica: Chiralcel: AS-H, Fase móvil: Hex: EtOH = 60: 40.

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



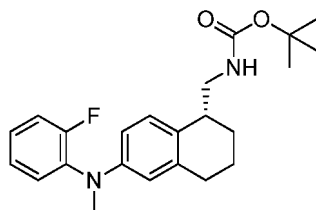
A una solución de la Preparación 6b (2,5 g, 9,84 mmol) en THF (40 mL) se añadió  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (39,4 mL, 1,0 M en THF, 39,4 mmol) a TA y la solución se calentó a 55 °C durante la noche. La solución se enfrió y se inactivó con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (8 mL) al 10 % y se agitó durante 6 h. La solución se hizo básica con  $\text{NH}_4\text{OH}$  ac. y se extrajo (3X) con EtOAc. Los orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para dar 2,36 g (100 %) del compuesto del título crudo como un aceite marrón. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}$ , 240, 242; Encontrado 240, 242.

Preparación 6d: N-[(1R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}carbamato de *tert*-butilo



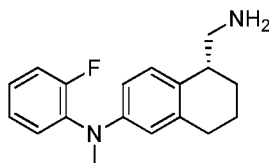
A una solución de la Preparación 6c (2,36 g, 9,83 mmol) y DIEA (2,23 mL, 12,8 mmol) en DCM (50 mL) se añadió (Boc)<sub>2</sub>O (2,58 g, 11,8 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. La solución se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex de 10-60 %) dio 3,02 g (90 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>2</sub>, 340, 342; Encontrado 340, 342.

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



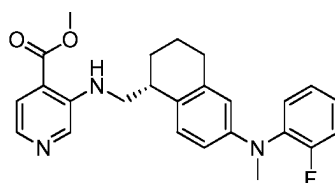
A una suspensión de Preparación 6d (150 mg, 0,442 mmol), 2-fluoro-N-metilanilina (83 mg, 0,66 mmol), BINAP (14 mg, 0,022 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (216 mg, 0,664 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 0,01 mmol) a TA bajo N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a 105 °C 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 385; Encontrado 385.

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



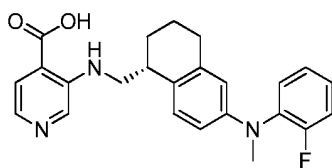
A una solución de la Preparación 6e (105 mg, 0,273 mmol) en EtOAc (5 mL) se añadió HCl/EtOAc (5 mL, 1,0 M) y la reacción se agitó a TA durante 30 min. La solución se concentró, se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 79 mg (100 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>, 285; Encontrado 285.

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



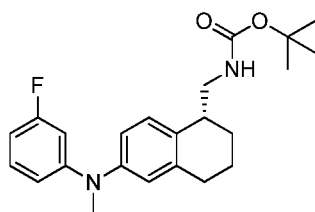
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 60 % de la Preparación 6f de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 420; Encontrado 420.

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



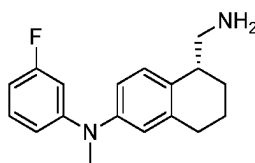
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 79 % de la Preparación 6 g de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,62-1,83 (4H, m), 2,61-2,63 (2H, m), 2,98-3,02 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,34-3,41 (1H, m), 3,50-3,55 (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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_2$ , 406; Encontrado 406.

Preparación 7a: N-([[(1R)-6-[(3-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il]metil]carbamato de terc-butilo



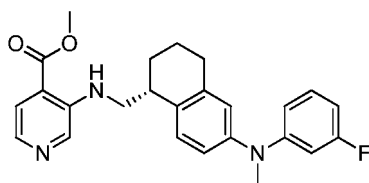
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 56 % de la Preparación 6d y 3-fluoro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2$ , 385; Encontrado 385.

Preparación 7b: (5R)-5-(aminometil)-N-(3-fluorofenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-amina



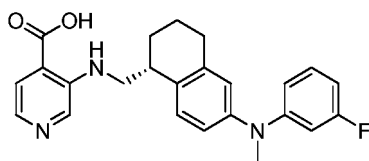
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 7a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6f.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2$ , 285; Encontrado 285.

Preparación 7c: Ácido metil 3-([[(1R)-6-[(3-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



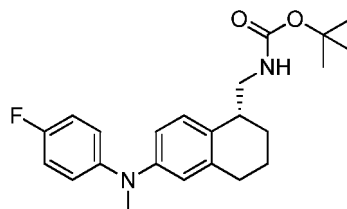
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 66 % de la Preparación 7b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2$ , 420; Encontrado 420.

Ejemplo 7: Ácido 3-([[(1R)-6-[(3-fluorofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



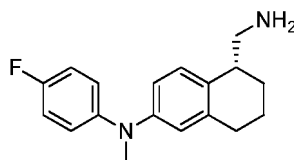
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 76 % de la Preparación 7c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,67-1,86 (4H, m), 2,69-2,72 (2H, m), 3,09-3,12 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,44-3,50 (1H, m), 3,59-3,64 (1H, 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 406; Encontrado 406.

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



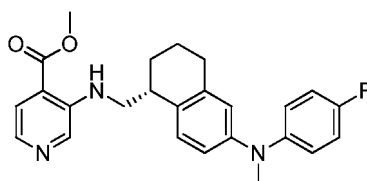
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 76 % de la Preparación 6d y 4-fluoro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 385; Encontrado 385.

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



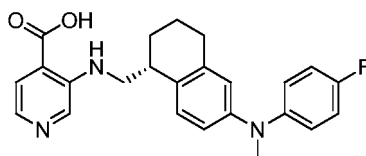
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 8a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6f. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>, 285; Encontrado 285.

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



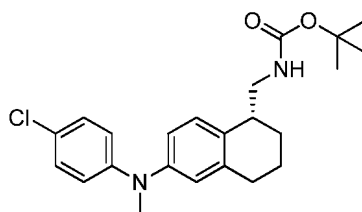
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 42 % de la Preparación 8b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 420; Encontrado 420.

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



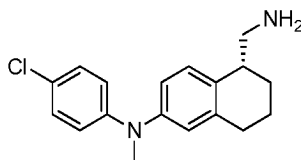
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % de la Preparación 8c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,63-1,67 (1H, m), 1,75-1,85 (3H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 3,02-3,06 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,39-3,45 (1H, 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 406; Encontrado 406.

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



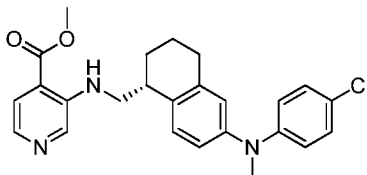
A una solución de la Preparación 6d (200 mg, 0,59 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió 4-cloro-N-metilanilina (100 mg, 0,7 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (27 mg, 0,03 mmol), Xantphos (51 mg, 0,15 mmol) y  $\text{NaOtBu}$  (68 mg, 0,7 mmol). La mezcla se calentó a 96 °C en un microondas durante 1 h. 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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2$ , 401; Encontrado 401.

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



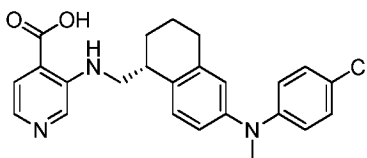
La preparación 9a (168 mg, 0,42 mmol) se agitó en TFA/DCM al 50 % durante 1 h. La solución se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentró para dar 126 mg (cuantitativo) de aceite transparente.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$ , 301; Encontrado 301.

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



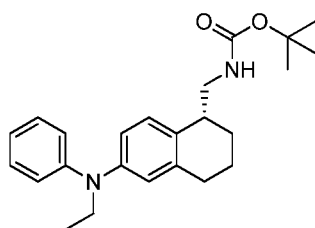
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 12 % de la Preparación 9b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$ , 436; Encontrado 436.

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



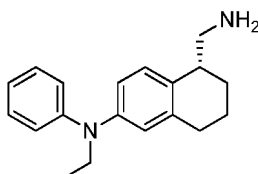
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 76 % de la Preparación 9c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  1,73-1,79 (1H, m), 1,90-1,97 (3H, m), 2,73-2,81 (2H, m), 3,12-3,15 (1H, s), 3,23 (3H, s), 3,42-3,48 (1H, m), 3,54-3,59 (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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$ , 422; Encontrado 422.

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



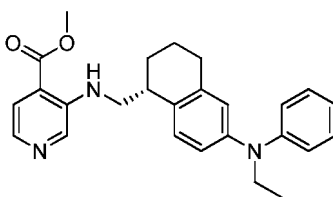
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 59 % de la Preparación 6d y N-etilnilina acuerdo con el procedimiento general para la preparación 9a. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{32}N_2O_2$ , 381; Encontrado 381.

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



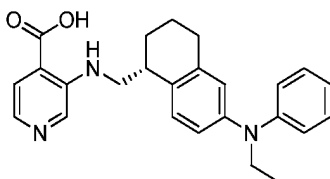
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 10a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9b. [M+H] Calculado para  $C_{19}H_{24}N_2$ , 281; Encontrado 281.

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



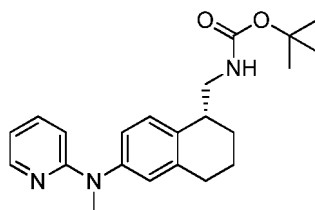
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 82 % de la Preparación 10b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{29}N_3O_2$ , 416; Encontrado 416.

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



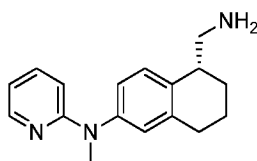
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % de la Preparación 10c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,11 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,63-1,83 (4H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 3,03-3,07 (1H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,55-3,61 (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  $C_{25}H_{27}N_3O_2$ , 402; Encontrado 402.

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



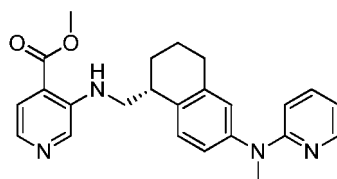
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 41 % de la Preparación 6d y N-metil-2-piridinamina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para  $C_{22}H_{29}N_3O_2$ , 368; Encontrado 368.

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



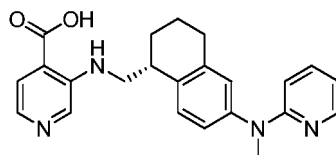
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 99 % de la Preparación 11a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6f. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{21}N_3$ , 268; Encontrado 268.

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



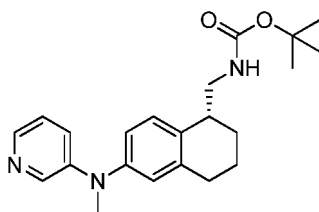
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 42 % de la Preparación 11b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{26}N_4O_2$ , 403; Encontrado 403.

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



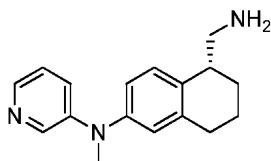
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 32 % de la Preparación 11c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,67-1,71 (1H, m), 1,80-1,88 (3H, m), 2,70-2,74 (2H, m), 3,02-3,05 (1H, m), 3,23-3,29 (1H, m), 3,40 (3H, s), 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  $C_{23}H_{24}N_4O_2$ , 389; Encontrado 389.

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



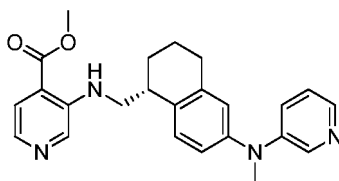
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 77 % de la Preparación 6d y N-metil-3-piridinamina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para  $C_{22}H_{29}N_3O_2$ , 368; Encontrado 368.

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



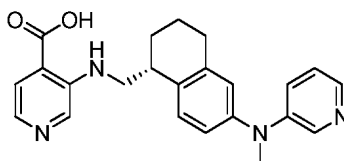
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % de la Preparación 12a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9b. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{21}N_3$ , 268; Encontrado 268.

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



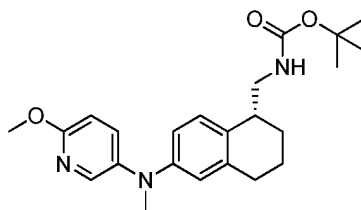
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 27 % de la Preparación 12b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{26}N_4O_2$ , 403; Encontrado 403.

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



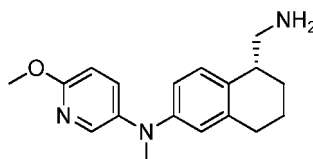
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 62 % de la Preparación 12c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  1,75-1,79 (1H, m), 1,93-1,99 (3H, m), 2,72-2,81 (2H, m), 3,19-3,23 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,50-3,63 (2H, m), 6,91-6,97 (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  $C_{23}H_{24}N_4O_2$ , 389; Encontrado 389.

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



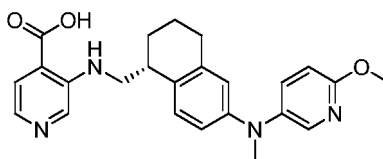
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 64 % de la Preparación 6d y 6-metoxi-N-metil-piridin-3-amina de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 9a. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{31}N_3O_3$ , 398; Encontrado 398.

Preparación 13b: N-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-6-metoxi-N-metilpiridin-3-amina



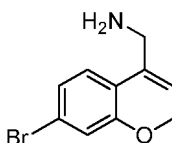
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 98 % de la Preparación 13a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9b. [M+H] Calculado para  $C_{18}H_{23}N_3O$ , 298; Encontrado 298.

Ejemplo 13: Ácido 3-(((1R)-6-[(6-metoxipiridin-3-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino) piridina-4-carboxílico



Se combinaron ácido 3-fluoroisonicotínico (52 mg, 0,36 mmol), Preparación 13b (108 mg, 0,36 mmol) y DIEA (64  $\mu$ L, 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- $d_6$ ):  $\delta$  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  $C_{24}H_{26}N_4O_3$ , 419; Encontrado 419.

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

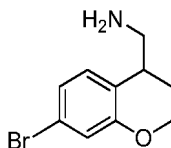


A una solución de 7-bromocroman-4-ona (5,00 g, 22,0 mmol) y  $ZnI_2$  (30 mg) en tolueno (50 mL) se añadió TMSCN (4,36 g, 44,0 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió lentamente una solución de LAH (20,0 mL, 2,4 M en THF, 44,0 mmol). La 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 ( $MgSO_4$ ), 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-benzopirán-4-ol crudo en forma de un aceite amarillo.

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 reflujo 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  $C_{10}H_{10}BrNO$ , 240, 242; Encontrado 240, 242.

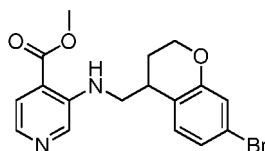


Preparación 14b: (7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metanamina



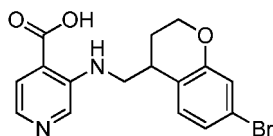
A una solución de la Preparación 14a (2,0 g, 7,2 mmol) en MeOH (20 mL) y AcOH (2 mL) se añadió Ni Raney (200 mg) a TA. La suspensión se agitó durante la noche a una atmósfera de hidrógeno a 50 psi. La mezcla de reacción se filtró y el pH se ajustó a 7-8 con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La solución se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 1,32 g (75 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrNO, 242, 244; Encontrado, 242, 244.

Preparación 14c: 3-([(7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo



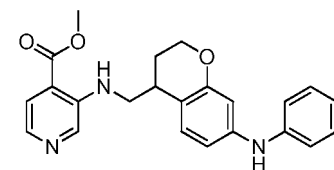
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 44 % de la Preparación 9b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 377, 379; Encontrado, 377, 379.

Ejemplo 14: Ácido 3-([(7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico



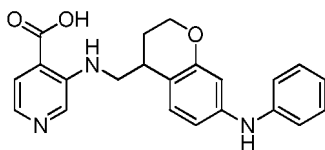
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 59 % de la Preparación 14c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,87-2,01 (2H, m), 3,10-3,14 (1H, m), 3,49-3,55 (1H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 4,16-4,23 (2H, m), 6,99-7,04 (2H, 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 363, 365; Encontrado, 363, 365.

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



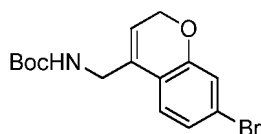
Una suspensión de la Preparación 14c (100 mg, 0,26 mmol), anilina (25,0 mg, 0,26 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 mg, 0,40 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,0 mg, 0,007 mmol) y BINAP (9,0 mg, 0,013 mmol) en tolueno (10 mL) se agitó a 100 °C bajo N<sub>2</sub> durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 1:1) dio 54 mg (52 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 390; Encontrado 390.

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



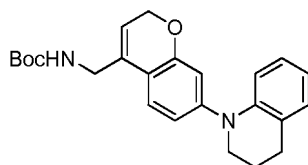
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 71 % de la Preparación 15a de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,86-1,88 (1H, m), 1,96-1,99 (1H, m), 3,04-3,05 (1H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,63-3,67 (1H, m), 4,12-4,17 (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).  $[\text{M}+\text{H}]$  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



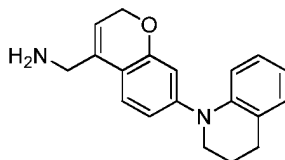
TEA A una solución de la Preparación 14a (3,6 g, 13 mmol) en DMF (30 mL) se añadió (5,5 mL, 39 mmol) y  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (3,40 g, 15,6 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 4:1) para dar 3,19 g (72 %) del compuesto del título como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  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



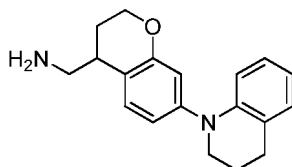
A una solución de la preparación 16a (500 mg, 1,47 mmol) en THF (15 mL) se añadió 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (215 mg, 1,62 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (719 g, 2,21 mmol), BINAP (220 mg, 0,35 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (40 mg, 0,18 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche 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.  $[\text{M}+\text{H}]$  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,



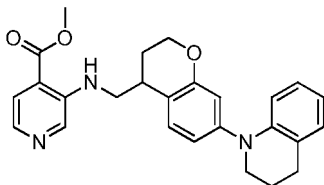
Se agitó una solución de la Preparación 16b (360 mg, 0,918 mmol) en  $\text{HCl}/\text{EtOAc}$  4 N (20 mL) durante la noche a TA. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título en bruto como un sólido amarillo.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$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

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



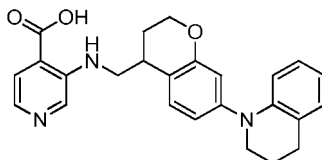
A una solución de la Preparación 16c (300 mg, 0,913 mmol) en MeOH (20 mL) y HCl conc. (una gota) se añadió Pd/C al 10 % (30 mg) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La suspensión se agitó a TA bajo 50 psi de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se ajustó a pH=7-8 con solución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentró para dar 240 mg (90 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O, 295; Encontrado 295.

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



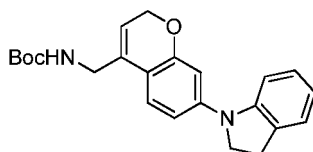
A una solución de la Preparación 16d (240 mg, 0,816 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió 3-bromoisonicotinato de metilo (176 mg, 0,816 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15 mg, 0,016 mmol), Xantphos (29 mg, 0,049 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (373 mg, 1,14 mmol). La mezcla se calentó a reflujo 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 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 430; Encontrado 430.

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



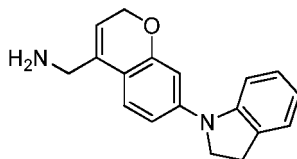
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 86 % de la Preparación 16f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,87-2,02 (4H, m), 2,75 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 3,08-3,12 (1H, m), 3,51-3,68 (3H, m), 3,68-3,72 (1H, m), 4,13-4,23 (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 C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 416; Encontrado 416.

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



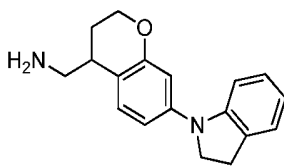
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 59 % de la Preparación 16a y indolina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16c. [M+H] Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 379; Encontrado 379.

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



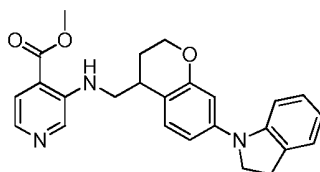
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 84 % de la Preparación 17a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16c. [M+H] Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O, 279; Encontrado 279.

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



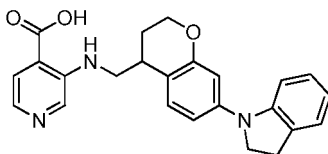
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 86 % de la Preparación 17b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16d. [M+H] Calculado para  $C_{18}H_{20}N_2O$ , 281; Encontrado 281.

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



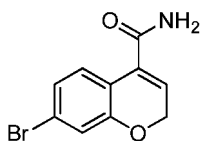
A una solución de la Preparación 17c (350 mg, 1,25 mmol) en DMA (6 mL) se añadió 3-fluoroisonicotinato de metilo (195 mg, 1,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 170 °C durante 1 h en un microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ) 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  $C_{25}H_{25}N_3O_3$ , 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



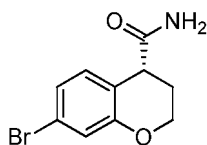
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43 % de la Preparación 17d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,87-1,90 (1H, m), 1,97-2,01 (1H, m), 3,03-3,09 (3H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 3,86 (2H, t,  $J = 9,0$  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  $C_{24}H_{23}N_3O_3$ , 402; Encontrado 402.

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



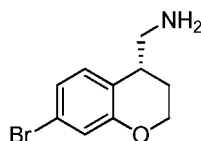
A una solución de 7-bromocroman-4-ona (2,0 g, 8,8 mmol) y  $AlCl_3$  (118 mg, 0,9 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió TMSCN (1,3 mL, 9,7 mmol). La solución se agitó a 40 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a TA y  $H_2SO_4$  (1,0 mL), seguido de AcOH (13 mL) y más  $H_2SO_4$  (4,3 mL). La reacción se calentó a 130 °C y se agitó durante 6 h. La reacción se enfrió, se vertió sobre  $H_2O$  (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  $C_{10}H_8BrNO_2$ , 254, 256; Encontrado 254, 256.

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



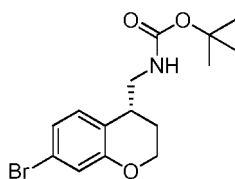
A una solución de la Preparación 18a (6,0 g, 23,6 mmol) en MeOH (70 mL) y THF (70 mL) se añadió Ru(OAc)<sub>2</sub>[s-binap] (100 mg). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche con H<sub>2</sub> 5,0 MPa. La solución se concentró para obtener el compuesto del título en bruto (ee > 90 %). Éste se recrystalizó en EtOAc para dar 3,5 g (58 %, ee > 95 %) como un sólido blanco. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub> 256, 258; Encontrado 256, 258. Columna analítica: Chiralcel: AS-H, Fase móvil: CO<sub>2</sub>:MeOH = 70:30.

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



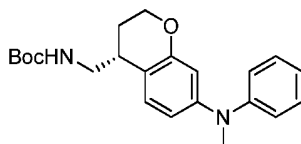
A una solución de la Preparación 18b (500 mg, 2,0 mmol) en THF (10 mL) se añadió BH<sub>3</sub> THF (9,8 mL, 1,0 M, 9,8 mmol) a TA. La mezcla se calentó a 45 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (10 mL), se basificó a pH 9 con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y luego se extrae con EtOAc (3350 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentraron para dar 500 mg del compuesto del título en bruto como un aceite amarillo. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrNO, 242, 244; Encontrado 242, 244.

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



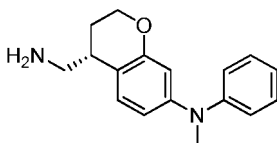
A una solución de la Preparación 18c (2,0 mmol) y TEA (0,8 mL, 5,9 mmol) en DCM (10 mL) se añadió Boc<sub>2</sub>O (510 mg, 2,3 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a TA durante la noche. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar 270 mg (41 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub> 342, 344; Encontrado 342, 344.

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



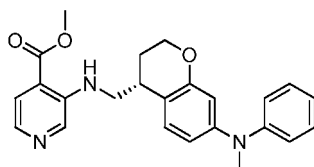
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 57 % de la Preparación 18d y N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 369; Encontrado 369.

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



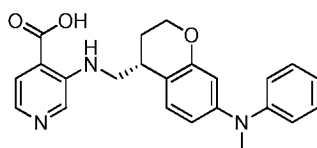
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 18e de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6f. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{20}N_2O$ , 269; Encontrado 269.

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



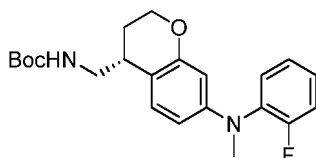
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 68 % de la Preparación 18f de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16f. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{25}N_3O_3$ , 404; Encontrado 404.

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



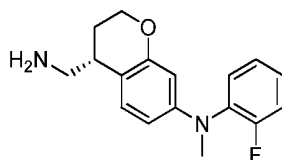
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 32 % de la Preparación 18 g de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,87-1,88 (1H, m), 1,96-1,97 (1H, m), 3,06-3,09 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,44-3,52 (1H, m), 3,64-3,66 (1H, m), 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  $C_{23}H_{23}N_3O_3$ , 390; Encontrado 390.

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



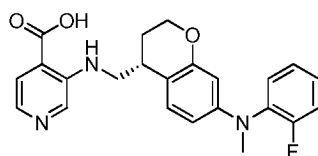
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65 % de la Preparación 18d y 2-fluoro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para  $C_{22}H_{27}FN_2O_3$ , 387; Encontrado 387.

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



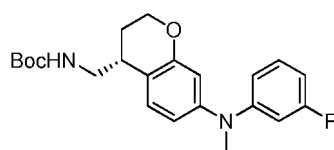
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 50 % de la Preparación 19b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16e. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{24}FN_3O_3$ , 422; Encontrado 422.

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



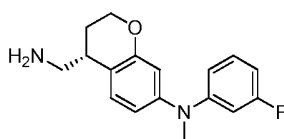
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % de la Preparación 19c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,81-1,85 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,99-3,02 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,41-3,44 (1H, m), 3,58-3,63 (1H, 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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$ , 408; Encontrado 408.

Preparación 20a: N-((4R)-7-((3-fluorofenil)(metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}carbamato de *tert*-butilo



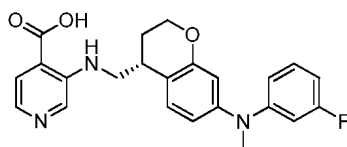
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 83 % de la Preparación 18d y 3-fluoro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3$ , 387; Encontrado 387.

Preparación 20b: (4R)-4-(aminometil)-N-(3-fluorofenil)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina



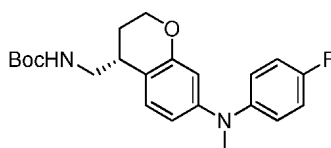
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 12 % de la Preparación 20b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16e. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3$ , 422; Encontrado 422.

Ejemplo 20: Ácido 3-((4R)-7-((3-fluorofenil)(metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



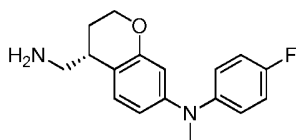
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 46 % de la Preparación 20c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,74 (brs, 2H), 7,48 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 1H), 7,14 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,03-6,97 (m, 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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$ , 408; Encontrado 408.

Preparación 21a: N-((4R)-7-((4-fluorofenil)(metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil}carbamato de *tert*-butilo



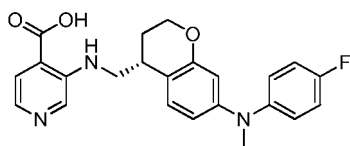
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 55 % de la Preparación 18d y 4-fluoro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 387; Encontrado 387.

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



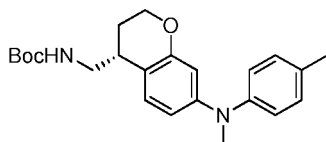
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 83 % de la Preparación 21b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16e. [M+H] Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 422; Encontrado 422.

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



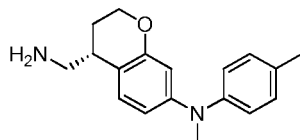
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 83 % de la Preparación 21c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,82-1,87 (1H, m), 1,94-1,99 (1H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,43-3,49 (1H, m), 3,63-3,67 (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 C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 408; Encontrado 408.

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

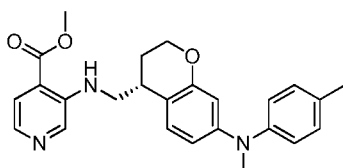


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45 % de la Preparación 18d y 4-metil-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 383; Encontrado 383.

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



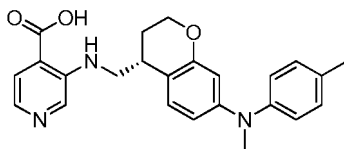
Preparación 22c: 3-(((4R)-7-[metil(4-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato metil





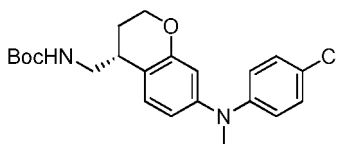
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 29 % de la Preparación 22b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16e. [M+H] Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 418; Encontrado 418.

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



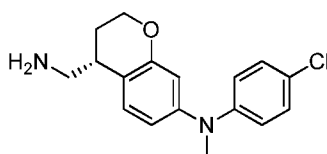
15 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 79 % de la Preparación 22c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,84-1,86 (1H, m), 1,95-1,99 (1H, m), 2,26 (3H, s), 3,02-3,05 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,42-3,48 (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 C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 404; Encontrado 404.

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



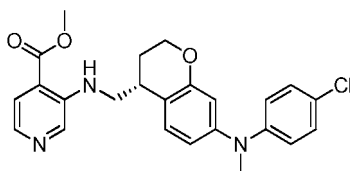
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65 % de la Preparación 18d y 4-cloro-N-metilaniлина de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 403; Encontrado 403.

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



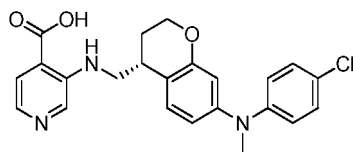
45 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 23a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6f. [M+H] Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O, 303; Encontrado 303.

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



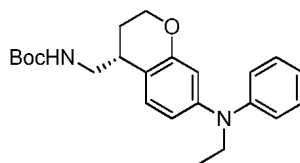
55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 18 % de la Preparación 21b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16e. [M+H] Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 438; Encontrado 438.

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



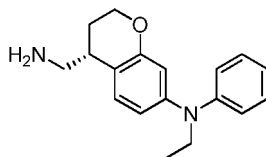
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 51 % de la Preparación 23c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,39 (s, 1H), 7,84 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 3H), 6,92 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,56 (dd,  $J = 8,0$  Hz, 2,0 Hz, 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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ , 424; Encontrado 424.

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



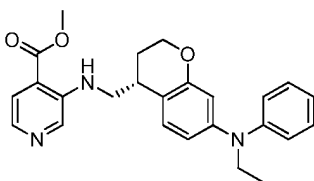
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 68 % de la Preparación 18d y N-etil-anilina acuerdo con el procedimiento general para la preparación 6e.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ , 383; Encontrado 383.

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



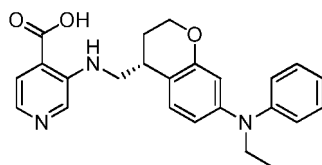
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 24a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6f.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ , 283; Encontrado 283.

Preparación 24c: 3-([[(4R)-7-[etil(fenil)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 del 33 % de la Preparación 22b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 16E.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ , 418; Encontrado 418.

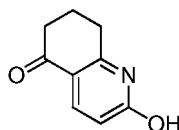
Ejemplo 24: Ácido 3-([[(4R)-7-[etil(fenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ , 404; Encontrado 404.

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

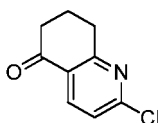
5



10 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

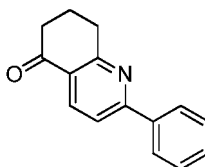


20 A la suspensión de la Preparación 25a (7,8 g, 47,7 mmol) en ACN (120 mL) se añadió  $POCl_3$  (14,6 g, 95,3 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en  $H_2O$ , se basificó a pH 8 con NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc. Los 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.

25

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

30



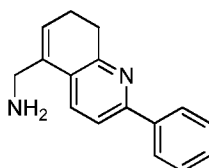
35

40 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.

40

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

45



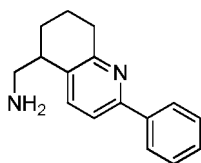
50

55 A una solución de la Preparación 25c (1,0 g, 4,6 mmol) y  $ZnI_2$  (20 mg) en tolueno (20 mL) se añadió TMSN (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.

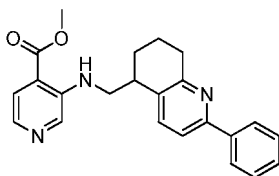
## Preparación 25e: (2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)metanamina

65



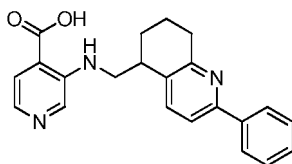
A una solución de la Preparación 25d (2,2 mmol) en MeOH (20 mL) y AcOH (2 mL) bajo N<sub>2</sub> se añadió Pd/C al 10 % (270 mg) a TA. La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche en H<sub>2</sub>. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró hasta 0,52 g del compuesto del título en bruto como un aceite marrón. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>, 239; Encontrado 239.

Preparación 25f: 3-((4R)-7-[etil(fenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



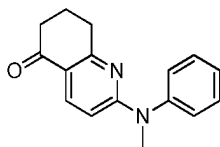
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 54 % a partir de la Preparación 25e de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 374; Encontrado, 374.

Ejemplo 25: Ácido 3-((4R)-7-[etil(fenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



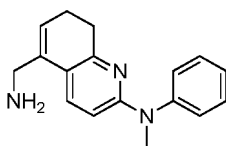
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 41 % de la Preparación 25f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,79-2,00 (m, 4H), 2,88-2,94 (m, 2H), 3,22-3,23 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 360; Encontrado, 360.

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



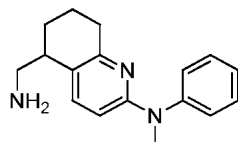
A una solución de la Preparación 25b (4,5 g, 24,7 mmol) en tolueno (100 mL) se añadió N-metil-anilina (5,3 g, 49,4 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (456 mg, 0,49 mmol), Xantphos (0,86 g, 1,48 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,3 g, 34,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O, 253; Encontrado 253.

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



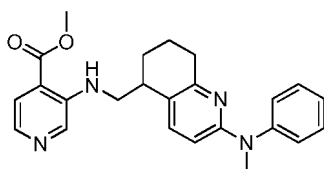
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 51 % de la Preparación 26a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 25d. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{19}N_2$ , 266; Encontrado 266.

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



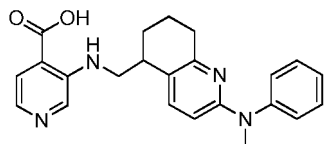
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 26b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 25E. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{21}N_2$ , 268; Encontrado 268.

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



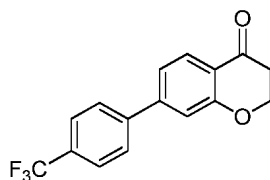
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 30 % de la Preparación 26c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{26}N_4O_2$ , 403; Encontrado, 403.

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



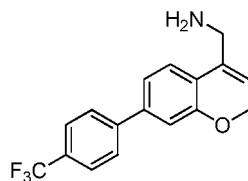
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 47 % de la Preparación 26d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,72-1,93 (m, 4H), 2,67-2,73 (m, 2H), 2,98-3,02 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,40-3,43 (m, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 6,35 (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  $C_{23}H_{24}N_4O_2$ , 389; Encontrado, 389.

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



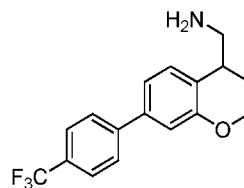
A una solución de 7-bromo-4-cromanona (1,0 g, 4,4 mmol) en DMF (15 mL) se añadió ácido [4-(trifluorometil)fenil] borónico (1,25 g, 6,6 mmol),  $Pd(PPh_3)_4$  (580 mg, 0,5 mmol) y  $K_2CO_3$  (1,22 g, 8,8 mmol). La mezcla se agitó a 105 °C durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró 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  $C_{16}H_{11}F_3O_2$ , 293; Encontrado, 293.

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



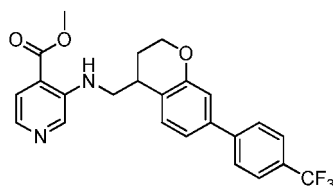
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 41 % de la Preparación 27a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3A. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{14}F_3NO$ , 306; Encontrado, 306.

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



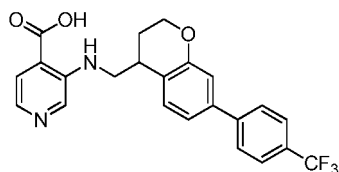
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80 % de la Preparación 27b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{16}F_3NO$ , 308; Encontrado, 308.

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



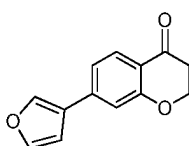
A una solución de la Preparación 27c (260 mg, 0,85 mmol) en DMA (10 mL) 3-fluoroisonicotinato de metilo (330 mg, 2,2 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 170 °C durante 1 h en un microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $Na_2SO_4$ ) 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  $C_{24}H_{21}F_3N_2O_3$ , 443; Encontrado, 443.

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



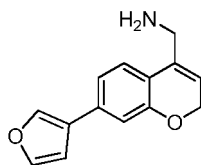
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 59 % de la Preparación 38a de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,94-1,96 (1H, m), 2,02-2,03 (1H, m), 3,17-3,22 (1H, m), 3,50-3,56 (1H, m), 3,71-3,74 (1H, m), 4,21-4,27 (2H, 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  $C_{23}H_{19}F_3N_2O_3$ , 429; Encontrado, 429.

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



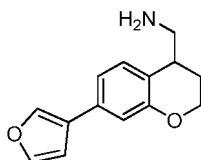
A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (1,5 g, 6,6 mmol) en dioxano (6 mL) se añadió 2-(furan-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,92 g, 9,9 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> DCM (540 mg, 0,66 mmol) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 mL). La mezcla se agitó a 100 °C 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) para dar 1,18 g (83 %) del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>, 215; Encontrado, 215.

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



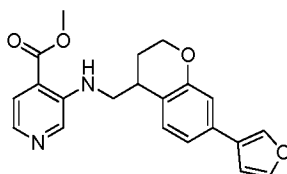
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 87 % de la Preparación 28a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>, 228; Encontrado, 228.

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



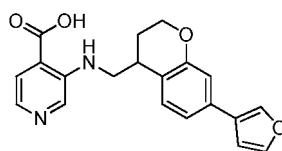
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 57 % de la Preparación 28b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>, 230; Encontrado, 230.

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



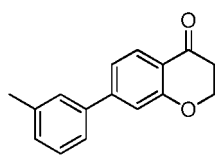
El compuesto del título se preparó con un rendimiento 14 % a partir de la Preparación 28c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 365; Encontrado, 365.

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



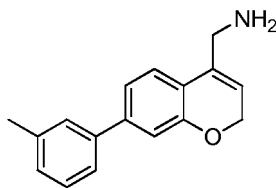
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 71 % de la Preparación 28d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,89-1,91 (1H, m), 1,97-2,00 (1H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 3,48-3,56 (1H, m), 3,67-3,72 (1H, m), 4,17-4,23 (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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 351; Encontrado, 351.

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



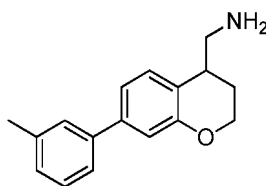
A una suspensión de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ona (2,0 g, 8,9 mmol), ácido 3-metilbencenoborónico (1,8 g, 13,2 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,8 g, 26,4 mmol) en dioxano (40 mL) y agua (2 mL) se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (509 mg, 0,4 mmol) a TA bajo  $\text{N}_2$ . La reacción 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.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ , 239; Encontrado, 239.

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



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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ , 252; Encontrado, 252.

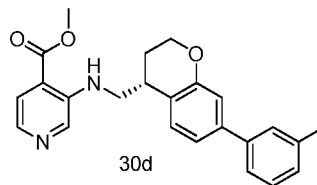
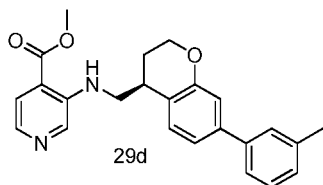
Preparación 29c: [7-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metanamina



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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$ , 254; Encontrado, 254.

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

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

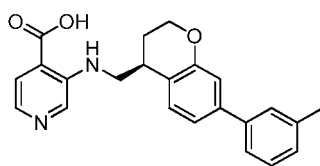


El racemato de los compuestos del título (200 mg) se preparó con un rendimiento del 22 % de la Preparación 29c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ , 389; Encontrado, 389.

Separación por HPLC quiral (columna: Chiralcel IA 5 $\mu\text{m}$  4,6 $\times$ 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-benzopirán-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

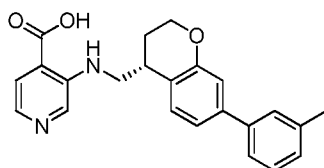




5

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.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ , 375; Encontrado, 375.

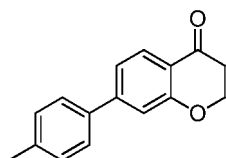
15 Ejemplo 30: Ácido 3-(((4R)-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico



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.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ , 375; Encontrado, 375.

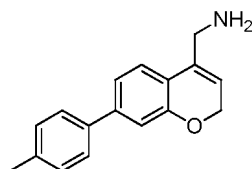
30 Preparación 31a: 7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-ona



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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ , 239; Encontrado, 239.

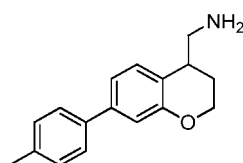
45 Preparación 31b: Clorhidrato de [7-(4-metilfenil)-2H-cromen-4-il]metanamina



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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ , 252; Encontrado, 252.

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



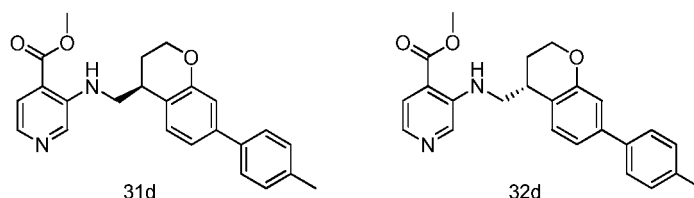
60

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  $C_{17}H_{19}NO$ , 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

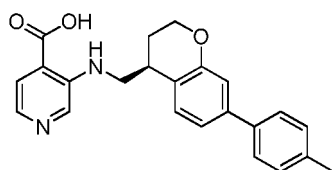
Preparación 32d: 3-({[(4R)-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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  $C_{24}H_{24}N_2O_3$ , 389; Encontrado, 389.

Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel IA, 250 mm  $\times$  4,6 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30  $^{\circ}$ 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.

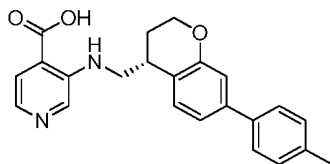
Ejemplo 31: Ácido 3-({[(4S)-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



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

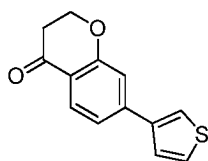
Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,90-1,92 (1H, m), 1,99-2,04 (1H, m), 2,32(3H, s), 3,20-3,25 (1H, m), 3,59-3,64 (1H, m), 3,73-3,77 (1H, m), 4,16-4,25 (2H, m), 7,03 (1H, s), 7,11 (1H, d,  $J$  = 7,5 Hz), 7,22 (2H, d,  $J$  = 7,5 Hz), 7,37 (1H, d,  $J$  = 7,8 Hz), 7,49 (2H, d,  $J$  = 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  $C_{23}H_{22}N_2O_3$ , 375; Encontrado, 375.

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



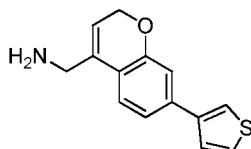
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 71 % de la Preparación 32d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,90-1,92 (1H, m), 1,99-2,04 (1H, m), 2,32 (3H, s), 3,20-3,25 (1H, m), 3,59-3,64 (1H, m), 3,73-3,77 (1H, m), 4,16-4,25 (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  $C_{23}H_{22}N_2O_3$ , 375; Encontrado, 375.

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



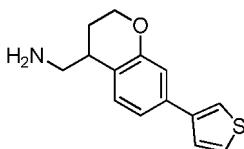
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 85 % a partir de ácido 3-tienilborónico acuerdo con el procedimiento general para la preparación 27a. [M+H] Calculado para  $C_{13}H_{10}O_2S$ , 231; Encontrado, 231.

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



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  $C_{14}H_{13}NOS$ , 244; Encontrado, 244.

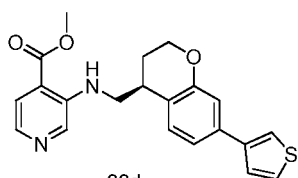
Preparación 33c: [7-(tiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina



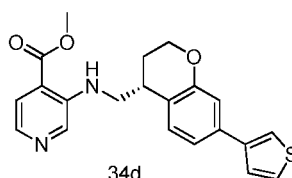
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 99 % de la Preparación 33b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para  $C_{14}H_{15}NOS$ , 246; Encontrado, 246.

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

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



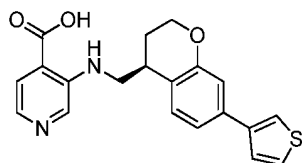
33d



34d

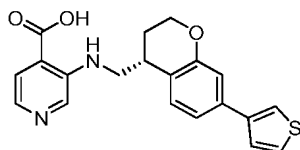
El racemato de los compuestos del título (250 mg) se preparó con un rendimiento del 16 % de la Preparación 33c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: AS 5  $\mu$ m 4,6  $\times$  250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 80:20, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30  $^{\circ}$ 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-(tiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



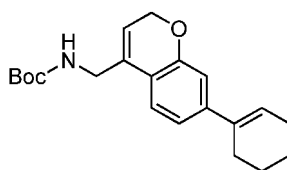
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 64 % de la Preparación 33d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,90-1,92 (1H, m), 1,99-2,03 (1H, m), 3,14-3,18 (1H, m), 3,52-3,58 (1H, m), 3,71-3,75 (1H, m), 4,19-4,25 (2H, 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  $C_{20}H_{18}N_2O_3S$ , 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



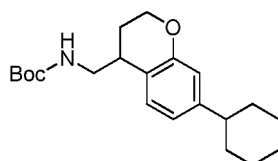
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 62 % de la Preparación 34d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,92-1,93 (1H, m), 1,99-2,03 (1H, m), 3,16-3,17 (1H, m), 3,55-3,57 (1H, m), 3,71-3,75 (1H, m), 4,20-4,24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

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



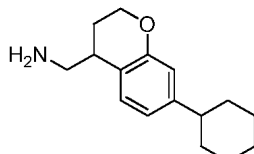
A una solución de la preparación 3b (600 mg, 1,76 mmol) en dioxano (25 mL) se añadió el compuesto éster picanol del ácido 1-ciclohexen-il-borónico (404 mg, 1,94 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (204 mg, 1,76 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (8,0 mL, 2,0 mol/L, 14 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C 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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ , 342; Encontrado, 342.

Preparación 35b: N-[(7-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo



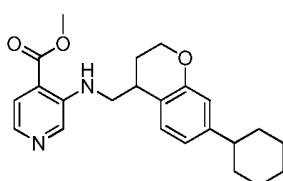
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % de la Preparación 35a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ , 346; Encontrado, 346.

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



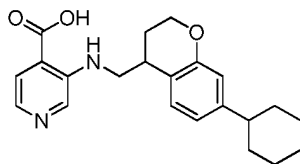
A una solución de la Preparación 35b (400 mg, 1,16 mmol) en EtOAc (10 mL) se añadió EtOAc/HCl (10 mL, 1,0 M) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en una solución acuosa saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los compuestos orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron para dar 289 mg (cuantitativo) del compuesto del título como un aceite de color marrón pálido.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}$ , 246; Encontrado, 246.

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



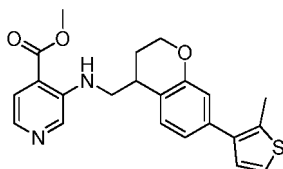
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 20 % de la Preparación 35c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 381; Encontrado, 381.

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



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. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  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 C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 367; Encontrado, 367.

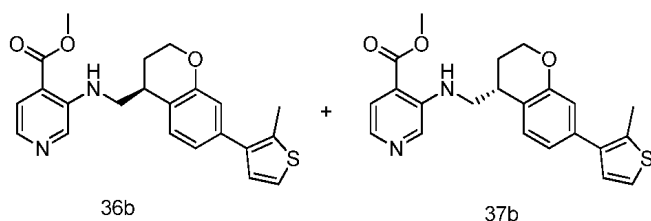
Preparación 36a: 3-(((7-(2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (88 mg, 0,76 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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 C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, 395; Encontrado, 395.

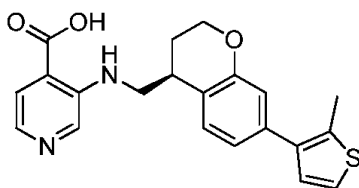
Preparación 36b: 3-(((4S)-7-(2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

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



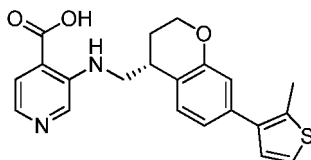
La preparación 36a (117 mg) se separó por HPLC quiral (columna: Chiralcel OD, 250 mm \* 4,6 mm 5  $\mu$ m; Fase móvil: Hex:EtOH:DEA = 70:30:0,2; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) dio 47 mg (31 %) de la Preparación 36b (8,686 min) y 44 mg (29 %) de la Preparación 37b (10,759 min), cada uno como un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

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



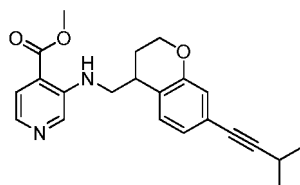
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 91 % de la Preparación 36b de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,89-1,93 (1H, m), 2,00-2,05 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,19-3,22 (1H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 3,76-3,80 (1H, 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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ , 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

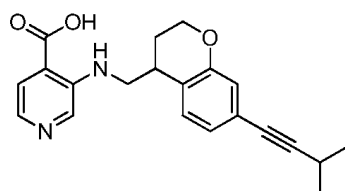


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 95 % de la Preparación 37b de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,90-1,93 (1H, m), 2,01-2,04 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,16-3,21 (1H, m), 3,51-3,59 (1H, m), 3,72-3,77 (1H, 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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ , 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),  $\text{PPh}_3$  (17 mg, 0,065 mmol) y  $\text{CuI}$  (5 mg, 0,026 mmol) en TEA (10 mL) se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (12 mg, 0,013 mmol) a TA bajo  $\text{N}_2$ . La reacción se agitó a reflujo 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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ , 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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ , 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

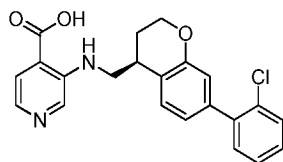
Preparación 40a: 3-(((4R)-7-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

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),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (92 mg, 0,08 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (221 mg, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a  $105^\circ\text{C}$  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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ , 409; Encontrado, 409.

Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IA 5  $\mu$ m 4,6 $\times$ 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-benzopirán-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico

10

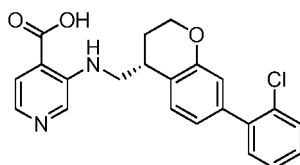


15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % de la Preparación 39a de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,92-1,97 (1H, m), 2,08-2,12 (1H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,51-3,56 (1H, m), 3,67-3,72 (1H, 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).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ , 395; Encontrado, 395.

20

Ejemplo 40: Ácido 3-(((4R)-7-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ , 395; Encontrado, 395.

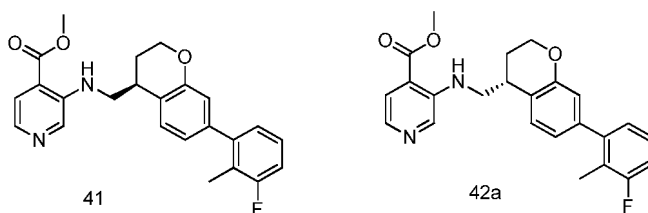
35

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

40

45



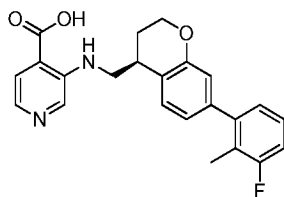
50 A una solución de la Preparación 14c (400 mg, 1,06 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió ácido 3-fluoro-2-metilfenilborónico (245 mg, 1,59 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (123 mg, 1,06 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (338 mg, 3,18 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) dio 170 mg (39 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$ , 407; Encontrado, 407.

55

Separación por HPLC quiral (columna: Chiralcel IC, 250 $\times$ 4,6 mm 5  $\mu$ m; 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.

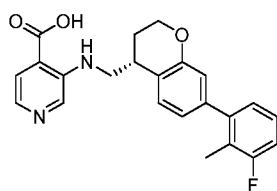
60 Ejemplo 41: Ácido 3-(((4S)-7-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico

65



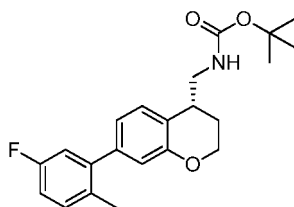
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 81 % de la Preparación 41a de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,91-2,05 (2H, m), 2,13 (3H, s), 3,18-3,22 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 4,19-4,26 (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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$ , 393; Encontrado, 393.

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



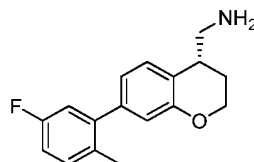
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 85 % de la Preparación 42a de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,94-2,13 (2H, m), 2,13 (3H, s), 3,18-3,21 (1H, m), 3,54-3,60 (1H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 4,21-4,26 (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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$ , 393; Encontrado, 393.

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



A una suspensión de la Preparación 18d (200 mg, 0,58 mmol), ácido 5-fluoro-2-metilfenilborónico (135 mg, 0,88 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (184 mg, 1,74 mmol) en dioxano (10 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 mL) se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (67 mg, 0,06 mmol) a TA bajo  $\text{N}_2$ . 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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_3$ , 372; Encontrado, 372.

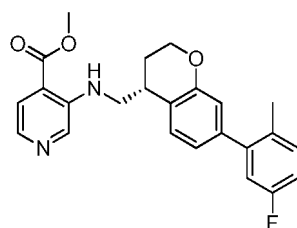
Preparación 43b: [(4R)-7-(5-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina



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  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}$ , 272; Encontrado, 272.

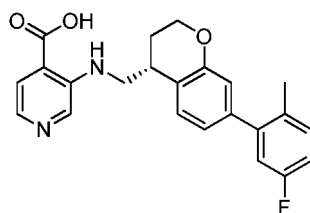
Preparación 43c: 3-(([(4R)-7-(5-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo





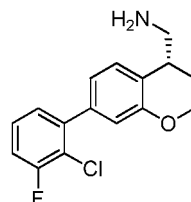
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 49 % de la Preparación 43b de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{23}FN_2O_3$ , 407; Encontrado, 407.

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



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- $d_6$ ):  $\delta$  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.

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

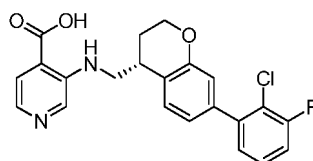


El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % a partir de ácido 2-cloro-3-fluorofenilborónico y la Preparación de 18d de acuerdo con los procedimientos para la preparación 43a y 43b. [M+H] Calculado para  $C_{16}H_{15}ClFNO$ , 292; Encontrado, 292.

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

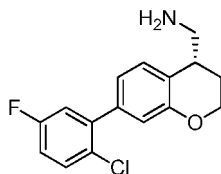
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 28 % de la Preparación 44a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{20}ClFN_2O_3$ , 427; Encontrado, 427.

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



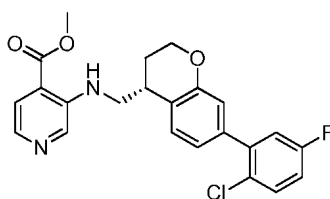
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 48 % de la Preparación 44b de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,90-1,96 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 3,19-3,23 (m, 1H), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 4,20-4,29 (m, 2H), 6,96 (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  $C_{22}H_{16}ClFN_2O_3$ , 413; Encontrado, 413.

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



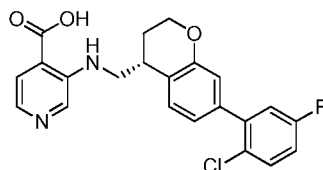
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 77 % a partir de ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico y Preparación de 18d de acuerdo con los procedimientos para la preparación 43a y 43b. [M+H] Calculado para  $C_{16}H_{15}ClFNO$ , 292; Encontrado, 292.

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



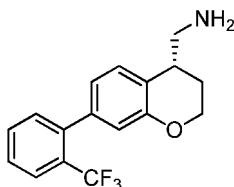
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 46 % de la Preparación 45a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{20}ClFNO_3$ , 427; Encontrado, 427.

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



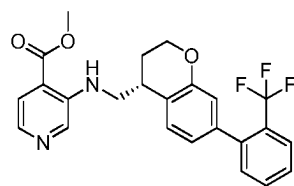
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 52 % de la Preparación 45b de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,89-1,94 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 3,18-3,22 (m, 1H), 3,52-3,60 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 2H), 6,85 (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  $C_{22}H_{18}ClFN_2O_3$ , 413; Encontrado, 413.

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



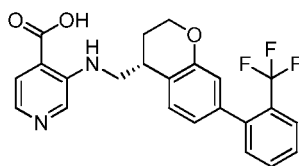
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 59 % a partir de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico y Preparación de 18d de acuerdo con los procedimientos para la preparación 43a y 43b. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{16}F_3NO$ , 308; Encontrado, 292.

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



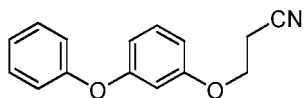
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 62 % de la Preparación 45a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 443; Encontrado, 443.

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



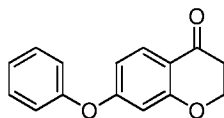
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 66 % de la Preparación 46b de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): □□1,90-1,95 (1H, m), 2,01-2,05 (1H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 3,52-3,60 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 4,20-4,26 (2H, m), 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<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 429; Encontrado, 429.

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



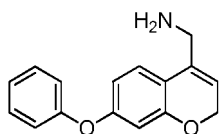
A una solución de 3-fenoxifenol (3,0 g, 16,1 mmol) en acetonitrilo (10,6 mL, 161 mmol) se añadió *tert*-BuOH (120 mg, 1,6 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 mg, 1,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. La reacción se filtró y se concentró y el residuo se purificó por HPLC para obtener 2,78 g (72 %) del compuesto del título como una goma incolora. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): □□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).

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



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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar 2,5 g (89 %) como una goma amarilla. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>): □□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<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, 241; Encontrado, 241.

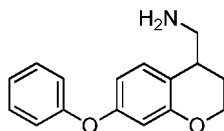
Preparación 47c: (7-fenoxi-2H-cromen-4-il)metanamina



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. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): □□3,89 (2H, s), 4,72 (2H, d, *J* = 4,0

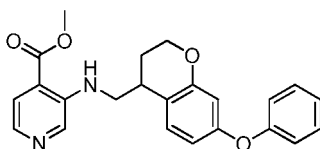
Hz), 5,86 (1H, t,  $J = 3,6$  Hz), 6,35 (1H, s), 6,49 (1H, d,  $J = 6,0$  Hz), 6,94 (2H, d,  $J = 3,6$  Hz), 7,08 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,15 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,30 (2H, t,  $J = 8,0$  Hz). [M+H] Calculado para  $C_{16}H_{15}NO_2$ , 254; Encontrado, 254.

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



A una solución de la Preparación 47c (1,5 g, 6,0 mmol) en MeOH (150 mL) y una gota de HCl conc. bajo  $N_2$  se añadió Pd/C al 10 % (250 mg) a TA. La suspensión se agitó durante 16 h a TA bajo  $H_2$ . La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el pH se ajustó a 8-9 con solución saturada de  $Na_2CO_3$ . La solución se secó ( $Na_2SO_4$ ) 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.

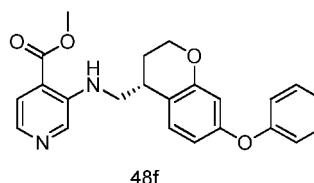
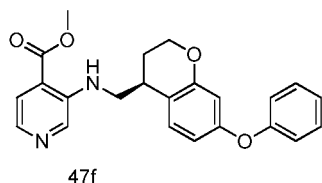
Preparación 47e: 3-(((7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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.

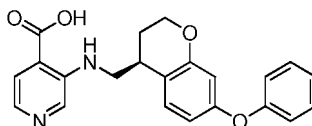
Preparación 47f: 3-(((4S)-7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

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



La preparación 47e (120 mg) se purificó mediante HPLC quiral (columna: Chiralcel IA, 250 mm \* 4,6 mm 5  $\mu$ m; 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.

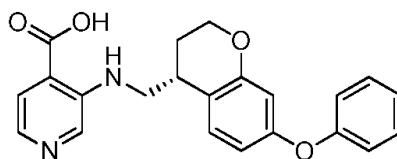
Ejemplo 47: Ácido 3-(((4S)-7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



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- $d_6$ ):  $\delta$  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.

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

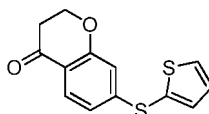
5



10 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 77 % de la Preparación 48f de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ , 377; Encontrado, 377.

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

20

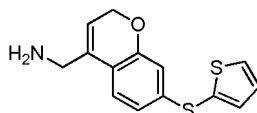


25 Se combinaron 7-bromocroman-4-ona (1,5 g, 6,6 mmol), tiofeno-2-tiol (0,68 mL, 7,3 mmol) y carbonato de potasio (1,37 g, 9,9 mmol) en ACN (50 mL) en un recipiente sellado y la reacción se calentó a 78 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía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

30

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

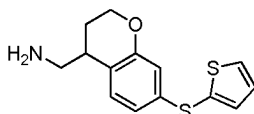
35



40 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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NOS}_2$ , 276; Encontrado 276.

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

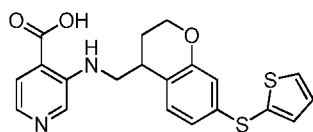
45



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

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

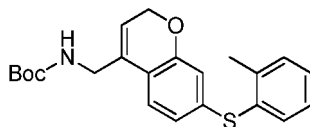
55



60

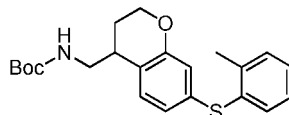
65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 5 % de la Preparación 49c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 13.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,86-1,98 (2H, m), 3,06-3,10 (1H, m), 3,43-3,49 (1H, m), 3,61-3,67 (1H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ , 399; Encontrado 399.

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



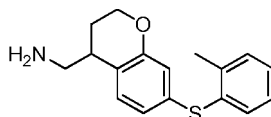
A una suspensión de la Preparación 16a (1,2 g, 3,5 mmol), 2-metiltiofenol (438 mg, 3,53 mmol) y Xantphos (102 mg, 0,176 mmol) en dioxano (25 mL) y DIEA (1,2 mL, 7,0 mmol) se añadió Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (82 mg, 0,088 mmol) a TA bajo N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a reflujo durante la noche. 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 C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S, 384; Encontrado, 384.

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



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 H<sub>2</sub>. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 450 mg (93 %) del compuesto del título en forma de un aceite marrón claro. [M+H] Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S, 386; Encontrado, 386.

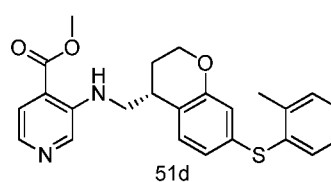
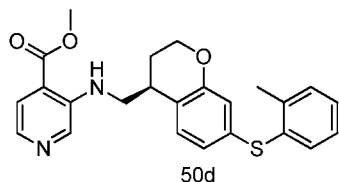
Preparación 50c: {7-[(2-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}metanamina



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 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 320 mg (96 %) del compuesto del título como un aceite naranja. [M+H] Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NOS, 286; Encontrado, 286.

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

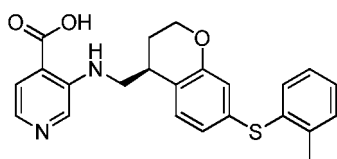
Preparación 51d: 3-({[(4R)-7-[(2-metilfenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridinina-4-carboxilato de metilo



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 C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, 421; Encontrado, 421.

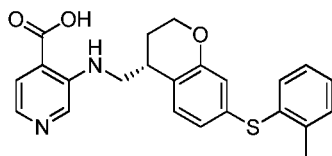
La separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IA 5um 4,6\*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 60 mg (40 %) de la Preparación 51d (7,746 min) y 62 mg (41 %) de la Preparación 50d (10,602 min), cada uno como un aceite amarillo.

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



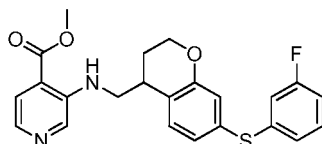
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 76 % de la Preparación 56d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,84-1,88 (1H, m), 1,94-1,99 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,10-3,13 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,66-3,70 (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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ , 407; Encontrado, 407.

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



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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ , 407; Encontrado, 407.

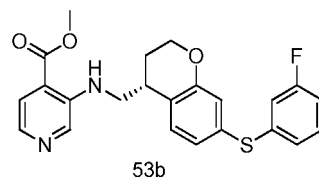
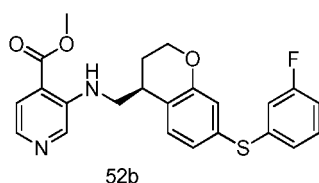
Preparación 52a: 3-(((7-[(3-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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),  $\text{Pd}(\text{dppt})\text{Cl}_2$  (34 mg, 0,041 mmol) y Zn (65 mg, 0,99 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 112 mg (32 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{O}_3\text{S}$ , 425; Encontrado, 425.

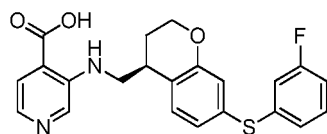
Preparación 52b: 3-(((4S)-7-[(3-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

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



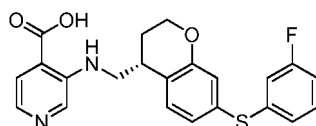
La preparación 52a (112 mg) se separó mediante HPLC quiral (columna: Chiralcel IA, 250 mm  $\times$  4,6 mm 5  $\mu$ m; Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar 44 mg (29 %) de la Preparación 53b (7,697 min) y 43 mg (29 %) de la Preparación 52b (10,724 min), cada uno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

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



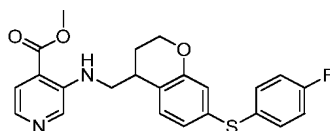
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % de la Preparación 52b de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,90-2,01 (2H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,51-3,57 (1H, m), 3,69-3,74 (1H, m), 4,18-4,24 (2H, m), 6,81 (1H, 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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ , 411; Encontrado, 411.

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



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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ , 411; Encontrado, 411.

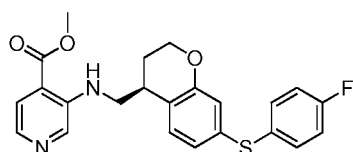
Preparación 54a: 3-(((7-[(4-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



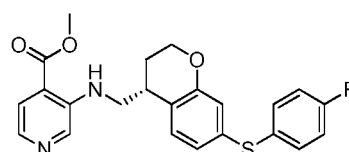
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 53 % a partir de 3,3'-difluorodifenildisulfuro de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 52a. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{O}_3\text{S}$ , 425; Encontrado, 425.

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

Preparación 55b: 3-(((4R)-7-[(4-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



54b

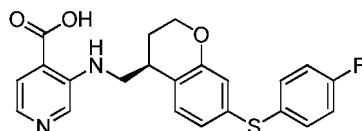


55b



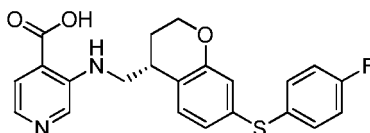
La preparación 54a (179 mg) se separó mediante HPLC quiral (columna: Chiralcel IA, 250 mm  $\times$  4,6 mm 5  $\mu$ m; Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar 70 mg (41 %) de la Preparación 55b (9,350 min) y 70 mg (41 %) de la Preparación 54b (16,515 min), cada uno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

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



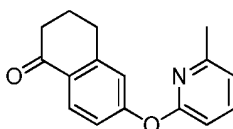
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 86 % de la Preparación 54b de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,84-1,98 (2H, m), 3,11-3,14 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 4,13-4,20 (2H, m), 6,62 (1H, 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, 411; Encontrado, 411.

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



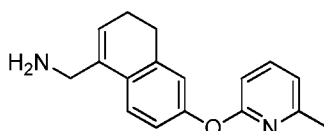
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 85 % de la Preparación 55b de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,84-2,00 (2H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 4,13-4,22 (2H, m), 6,62 (1H, 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, 411; Encontrado, 411.

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



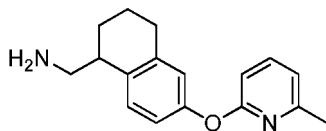
Una suspensión de 6-hidroxi-1-tetralona (3,0 g, 18 mmol), 2-fluoro-6-metilpiridina (2,06 g, 18,5 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,1 g, 37,0 mmol) en DMF (150 mL) se agitó a 150 °C en un recipiente sellado durante la noche bajo N<sub>2</sub>. La reacción se vertió en agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3  $\times$  50 mL). Los orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>, 254; Encontrado 254.

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



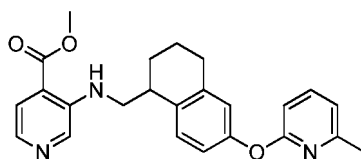
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 71 % de la Preparación 56a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O, 267; Encontrado 267.

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



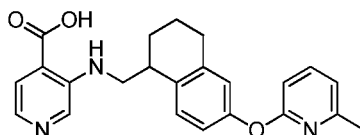
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 56b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{20}N_2O$ , 269; Encontrado 269.

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



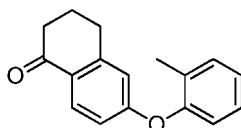
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 66 % de la Preparación 56c de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{25}N_3O_3$ , 404; Encontrado, 404.

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



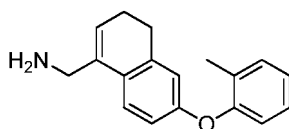
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 42 % de la Preparación 56d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $MeOD-d_4$ ):  $\delta$  1,80-1,82 (1H, m), 1,97-2,01 (3H, m), 2,45 (3H, s), 2,81-2,85 (2H, m), 3,21-3,24 (1H, m), 3,51-3,66 (2H, m), 6,57 (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). [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{23}N_3O_3$ , 390; Encontrado, 390.

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



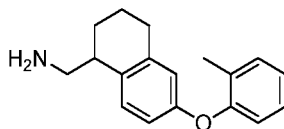
La suspensión de 6-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (1,0 g, 4,4 mmol), *o*-cresol (0,72 g, 6,7 mmol), 1-piridin-2-ilacetona (0,12 g, 0,89 mmol),  $CS_2CO_3$  (2,9 g, 8,9 mmol) y CuBr (70 mg, 0,44 mmol) en DMSO (10 mL) se agitó a 110 °C durante la noche bajo  $N_2$ . La reacción se vertió en agua 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,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  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). [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{16}O_2$ , 253; Encontrado, 253.

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



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 C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO, 266; Encontrado, 266.

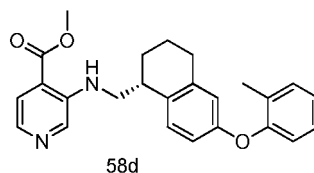
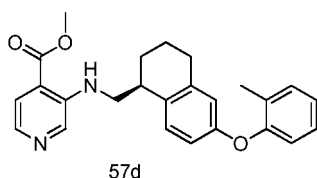
Preparación 57c: [6-(2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



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 C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO, 268; Encontrado, 268.

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

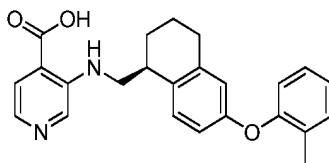
Preparación 58d: 3-(((1R)-6-(2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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 C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 403; Encontrado, 403.

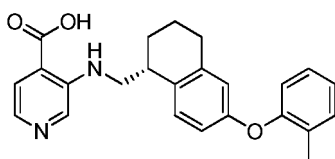
Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IC 5  $\mu$ m 4,6  $\times$  250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 108 mg (36 %) de la Preparación 57a (6,053 min) y 108 mg (36 %) de la Preparación 58a (6,873 min) como un aceite incoloro.

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



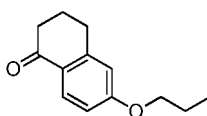
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 67 % de la Preparación 57d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,63-1,67 (m, 1H), 1,78-1,84 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,63-2,73 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 1H), 3,42-3,47 (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 C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 389; Encontrado, 389.

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



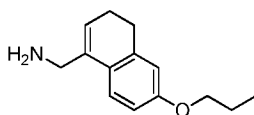
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 81 % de la Preparación 58d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,63-1,67 (m, 1H), 1,78-1,84 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,63-2,73 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 1H), 3,42-3,47 (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), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,56 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,35 (s, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ , 389; Encontrado, 389.

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



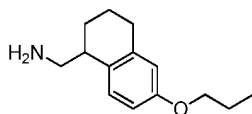
Se combinaron 6-hidroxi-1-tetralona (2,0 g, 12,3 mmol), bromopropano (2,24 mL, 24,7 mmol), yoduro de potasio (2,05 g, 12,3 mmol) y carbonato de potasio (3,41 g, 24,7 mmol) en ACN (50 mL) en un recipiente sellado y la reacción se agitó a 122 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice ( $\text{EtOAc}$ /hexanos al 10-50 %) dio 2,36 g (94 %) del compuesto del título como un aceite transparente.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ , 205; Encontrado 205.

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



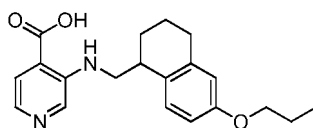
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 54 % de la Preparación 59a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}$ , 218; Encontrado 218.

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



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

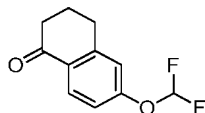
Ejemplo 59: Ácido 3-[(6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino}piridina-4-carboxílico



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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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,

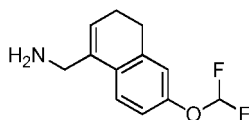
$J = 8,4$  Hz), 7,55 (1H, d,  $J = 5,0$  Hz), 7,70 (1H, br s), 7,83 (1H, d,  $J = 5,0$  Hz), 8,35 (1H, s), 13,40 (1H, br s). [M+H]  
Calculado para  $C_{20}H_{24}N_2O_3$ , 341; Encontrado 341.

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



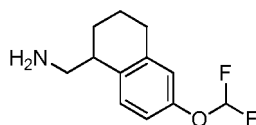
Se enfrió una solución de 6-hidroxi-1-tetralona (5,0 g, 30,8 mmol) en DMA (75 mL) a 0 °C. Se burbujó freón en la mezcla durante 10 min.  $CS_2CO_3$  (30,1 g, 92,5 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C en un recipiente sellado durante 2 h. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Los 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,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  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).

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



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  $C_{12}H_{13}F_2NO$ , 226; Encontrado 226.

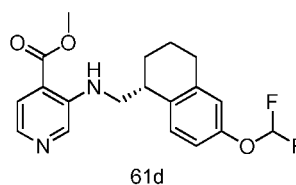
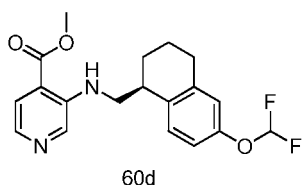
Preparación 60c: [6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



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  $C_{12}H_{15}F_2NO$ , 228; Encontrado 228.

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

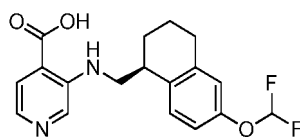
Preparación 61d: 3-(((1R)-6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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

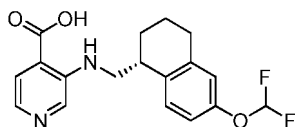
Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IC 5  $\mu$ m 4,6  $\times$  250 mm, Fase móvil: Hex: EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio un rendimiento del 20 % de la Preparación 60d (6,240 min) y un rendimiento del 16 % de la Preparación 61d (6,718 min), cada uno como un aceite incoloro.

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



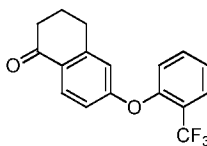
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 71 % de la Preparación 60d de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,65-1,70 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 3H), 2,67-2,80 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 1H), 3,55-3,60 (m, 1H), 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  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ , 349; Encontrado, 349.

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



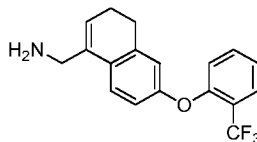
[0567] El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % de la Preparación 61d de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,64-1,71 (m, 1H), 1,74-1,88 (m, 3H), 2,67-2,80 (m, 2H), 3,09-3,12 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,55-3,60 (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  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ , 349; Encontrado, 349.

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



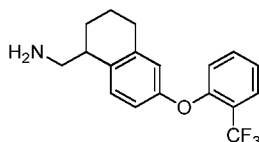
A una solución de 6-hidroxi-1-tetralona (2,5 g, 15,4 mmol) y 2-yodobenzotrifluoruro (25 g, 92 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió NaH (0,74 g, 60 %, 18,5 mmol) a TA. La mezcla se calentó a 50 °C hasta que el sólido se disolvió y luego se enfrió. A la mezcla se le añadió CuCl (1,53 g, 15,4 mmol), seguido 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 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$ , 307; Encontrado 307.

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



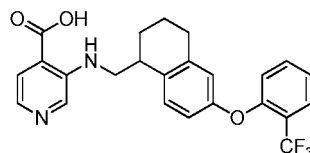
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 58 % de la Preparación 62a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$ , 320; Encontrado 320.

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



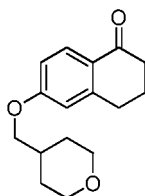
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 62b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,68-1,92 (4H, m), 2,68-2,72 (2H, m), 2,82-2,96 (3H, m), 6,72 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$ , 322; Encontrado 322.

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



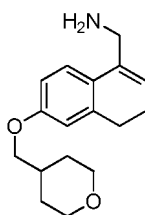
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 15 % de la Preparación 62c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 13.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,66-1,85 (4H, m), 2,67-2,79 (2H, m), 3,11-3,14 (1H, m), 3,44-3,63 (2H, m), 6,80-6,82 (2H, m), 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,  $J = 7,4$  Hz), 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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ , 443; Encontrado 443.

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



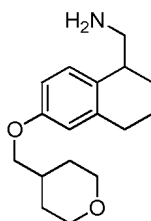
A una suspensión de 6-hidroxi-1-tetralona (2,0 g, 12,4 mmol), tetrahidropiran-4-metanol (1,7 g, 14,8 mmol) y trifenilfosfina (6,5 g, 24,7 mmol) en THF (40 mL) se añadió DEAD (4,3 g, 24,7 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante la noche. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 12:1) para dar 3,2 g (100 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$ , 261; Encontrado, 261.

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



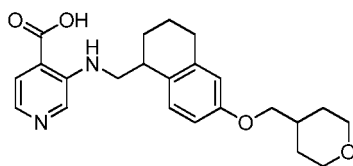
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 71 % de la Preparación 63a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ , 274; Encontrado, 274.

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



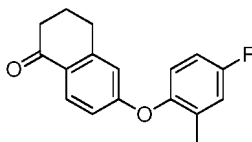
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 63b de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ , 276; Encontrado, 276.

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



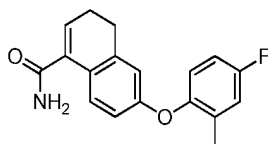
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 5 % de la Preparación 63c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 13.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,28-1,33 (2H, m), 1,64-1,77 (6H, m), 1,80-1,84 (1H, m), 2,67-2,70 (2H, m), 3,03-3,05 (1H, m), 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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ , 397; Encontrado, 397.

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



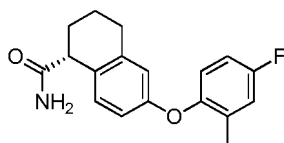
A una suspensión de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (2,0 g, 8,9 mmol), 4-fluoro-2-metilfenol (1,7 g, 13,3 mmol), 1-piridina-2-ilacetona (240 mg, 1,8 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5,8 g, 17,8 mmol) en DMSO (40 mL) se añadió CuBr (127 mg, 0,9 mmol) a TA bajo  $\text{N}_2$ . La reacción se 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 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FO}_2$ , 271; Encontrado, 271.

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



A una solución de la Preparación 64a (2,3 g, 8,4 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió  $\text{ZnI}_2$  (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  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1,0 mL), seguido de AcOH (12 mL),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (4,3 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1,3 mL). La reacción se calentó a 130 °C durante 6 h. La solución se enfrió, se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3350 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$ , 298; Encontrado, 298.

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

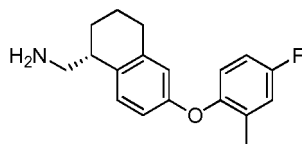


A una solución de la Preparación 64b (400 mg, 1,4 mmol) en MeOH (10 mL) y THF (10 mL) se añadió  $\text{Ru}(\text{OAc})_2[\text{s-binap}]$  (5 mg) a TA. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 días con  $\text{H}_2$  2,5 MPa. La reacción se concentró y el sólido resultante se recrystalizó en EtOAc para dar 120 mg (30 %) del compuesto del título como un sólido blanco.



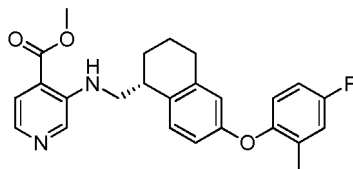
[M+H] Calculado para  $C_{18}H_{18}FNO_2$ , 300; Encontrado, 300. Columna: Chiralcel AS-H, Fase móvil: 70:30  $CO_2:MeOH(0,2DEA)$ , ee = 97 %, 3,04 min.

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



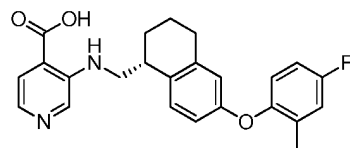
A una solución de la Preparación 64c (150 mg, 0,50 mmol) en THF (10 mL) se añadió  $BH_3 \cdot THF$  (2,5 mL, 1,0 M, 2,5 mmol) a TA. La mezcla se calentó a 55 °C durante 6 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (10 mL), se basificó a pH 9 con una solución saturada de  $Na_2CO_3$  y se extrae con EtOAc (33 50 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró para dar 160 mg (cuantitativo) del compuesto del título en bruto como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para  $C_{18}H_{20}FNO$ , 286; Encontrado, 286.

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



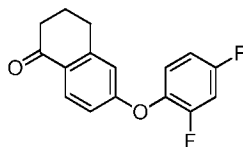
A una suspensión de la Preparación 64d (0,50 mmol), 3-bromoisonicotinato de metilo (119 mg, 0,55 mmol), Xantphos (43 mg, 0,08 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (228 mg, 0,70 mmol) en tolueno (15 mL) se añadió  $Pd_2dba_3$  (23 mg, 0,03 mmol) a TA bajo  $N_2$ . La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La reacción 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  $C_{25}H_{25}FN_2O_3$ , 421; Encontrado, 421.

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



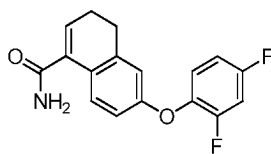
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 60 % de la Preparación 64e de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,64-1,67 (1H, m), 1,77-1,83 (3H, m), 2,16 (3H, s), 2,65-2,68 (2H, m), 3,05-3,09 (1H, m), 3,40-3,46 (1H, m), 3,54-3,59 (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  $C_{24}H_{23}FN_2O_3$ , 407; Encontrado, 407.

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



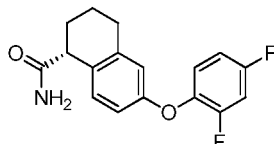
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65 % a partir de 2,4-difluorofenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación 64a. [M+H] Calculado para  $C_{16}H_{12}F_2O_2$ , 275; Encontrado, 275.

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



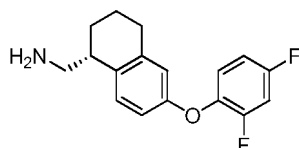
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 44 % de la Preparación 65a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64b. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{13}F_2NO_2$ , 302; Encontrado, 302.

Preparación 65c: (1R)-6-(2,4-difluorofenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-carboxamida



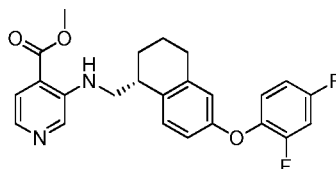
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 46 % de la Preparación 65b de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64c. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{15}F_2NO_2$ , 304; Encontrado, 304.

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



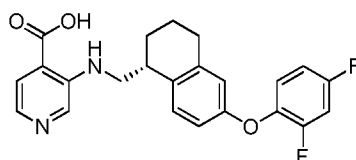
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 89 % de la Preparación 65c de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64d. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{17}F_2NO$ , 290; Encontrado, 290.

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



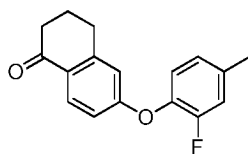
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 52 % de la Preparación 65d de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64e. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{22}F_2N_2O_3$ , 425; Encontrado, 425.

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



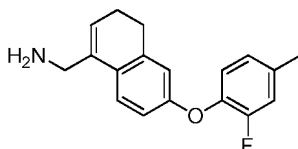
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 67 % de la Preparación 65e de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,64-1,67 (1H, m), 1,80-1,83 (3H, m), 2,66-2,69 (2H, m), 3,06-3,09 (1H, m), 3,40-3,45 (1H, m), 3,53-3,58 (1H, m), 6,67 (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  $C_{23}H_{20}F_2N_2O_3$ , 411; Encontrado, 411.

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



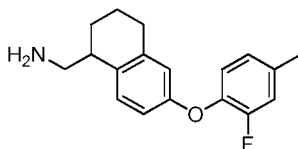
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 54 % a partir de 2-fluoro-4-metil-fenol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64a. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{15}FO_2$ , 271; Encontrado, 271.

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



[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  $C_{18}H_{18}FNO$ , 284; Encontrado, 284.

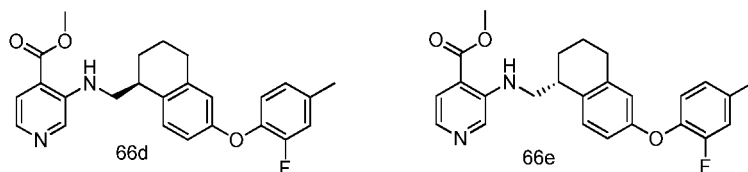
Preparación 66c: [6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metanamina



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  $C_{18}H_{20}FNO$ , 286; Encontrado, 286.

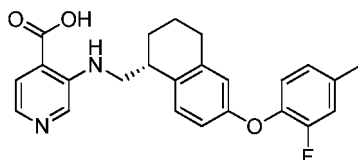
Preparación 66d: 3-([(1S)-6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

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



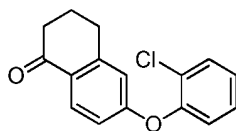
El racemato de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 57 % de la Preparación 66c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IA 5um 4,6x250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 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  $C_{25}H_{25}FN_2O_3$ , 421; Encontrado, 421.

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



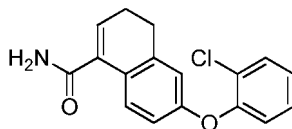
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 83 % de la Preparación 66e de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,64-1,83 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,65-2,69 (2H, m), 3,06-3,09 (1H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 6,64 (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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$ , 407; Encontrado, 407.

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



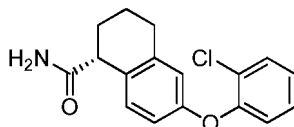
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 64 % a partir de 2-clorofenol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64a.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,09-2,15 (m, 2H), 2,62 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,90 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 6,71 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,81 (dd,  $J = 8,4$  Hz, 2,4 Hz, 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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ , 273; Encontrado, 273.

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



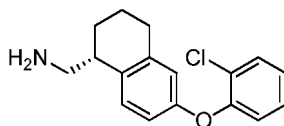
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 32 % de la Preparación 67a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64b. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ , 300; Encontrado, 300.

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



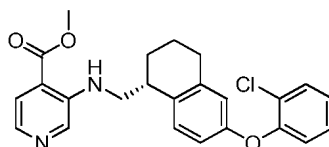
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 52 % de la Preparación 67b de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ , 302; Encontrado, 302.

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



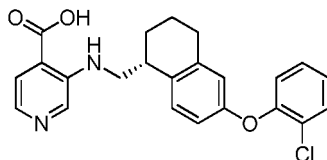
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % de la Preparación 67c de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64d. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ , 288; Encontrado, 288.

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



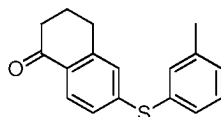
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 31 % de la Preparación 67d de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64e. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{23}ClN_2O_3$  423; Encontrado, 423.

5 Ejemplo 67: Ácido 3-(((1R)-6-(2-clorofenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



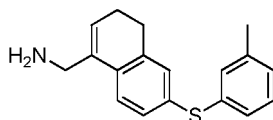
15 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 41 % de la Preparación 67e de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,66-1,70 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 3H), 2,65-2,75 (m, 2H), 3,09-3,13 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,56-3,61 (m, 1H), 6,70-6,74 (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  $C_{23}H_{21}ClN_2O_3$ , 409; Encontrado, 409.

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



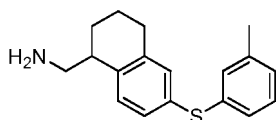
30 La suspensión de trifluorometanesulfonato de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (1,8 g, 6,1 mmol), 3-metilbenceno-1-íol (0,76 g, 6,1 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (142 mg, 0,153 mmol), Xantphos (177 mg, 0,306 mmol) y DIEA (1,58 g, 12,2 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se agitó a reflujo durante la noche bajo  $N_2$ . 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  $C_{17}H_{16}OS$ , 269; Encontrado, 269.

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  $C_{18}H_{19}NS$ , 282; Encontrado, 282.

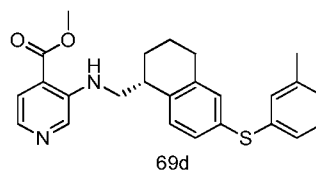
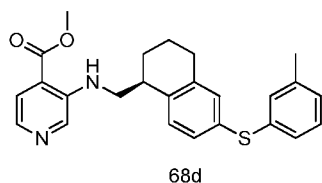
Preparación 68c: {6-[(3-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metanamina



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  $C_{18}H_{21}NS$ , 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

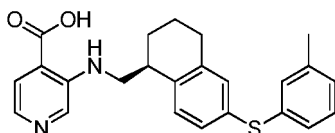
65 Preparación 69d: 3-(((1R)-6-[(3-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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  $C_{25}H_{26}N_2O_2S$ , 419; Encontrado, 419.

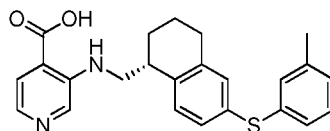
Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IA 5 $\mu$ m 4,6 $\times$ 250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio un rendimiento del 38 % de la Preparación 68d (6,259 min) y el 37 % de la Preparación 69d (6,802 min), cada uno como un aceite amarillo.

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



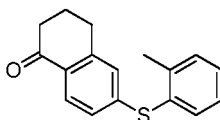
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80 % de la Preparación 68d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,65-1,85 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,67-2,73 (2H, m), 3,10-3,12 (1H, m), 3,46-3,49 (1H, m), 3,56-3,57 (1H, m), 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  $C_{24}H_{24}N_2O_2S$ , 405; Encontrado, 405.

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



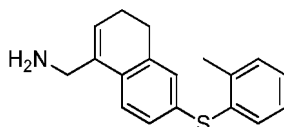
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 83 % de la Preparación 69d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,65-1,85 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,67-2,71 (2H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,46-3,50 (1H, m), 3,56-3,57 (1H, m), 7,05-7,15 (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  $C_{24}H_{24}N_2O_2S$ , 405; Encontrado, 405.

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



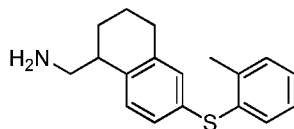
El compuesto del título se preparó con un rendimiento 92 % a partir de 3-metilbenceno-1-tiol de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 68a. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{16}OS$ , 269; Encontrado, 269.

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



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  $C_{18}H_{19}NS$ , 282; Encontrado, 282.

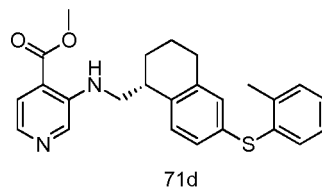
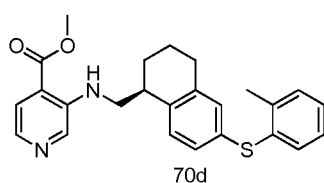
5 Preparación 70c: {6-[(2-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metanamina



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  $C_{18}H_{21}NS$ , 284; Encontrado, 284.

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

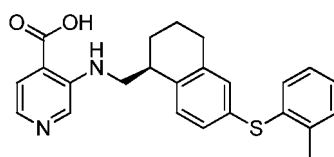
Preparación 70d: 3-(((1R)-6-[(2-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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  $C_{25}H_{26}N_2O_2S$ , 419; Encontrado, 419.

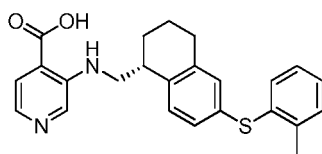
Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IC 5  $\mu$ m 4,6  $\times$  250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) 160 mg (11 %) de Preparación 70d (6,645 min) y 150 mg (10 %) de la Preparación 71d (7,659 min), cada uno como un aceite amarillo.

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



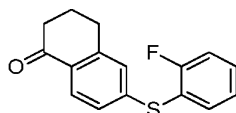
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 84 % de la Preparación 70d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,64-1,68 (1H, m), 1,77-1,84 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,67-2,70 (2H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 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  $C_{24}H_{24}N_2O_2S$ , 405; Encontrado, 405.

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



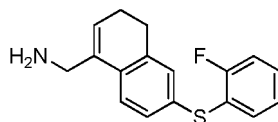
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 93 % de la Preparación 71d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,64-1,68 (1H, m), 1,77-1,84 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,67-2,70 (2H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,42-3,49 (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



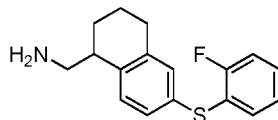
A una suspensión de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il 4-metilbenceno-1-sulfonato (3,0 g, 10,2 mmol), 2,2'-difluorodifenildisulfuro (1,0 mL, 5,1 mmol) y Zn (800 mg, 12,2 mmol) en THF (30 mL) se añadió  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (374 mg, 0,51 mmol) a TA bajo  $\text{N}_2$ . La reacción se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 30:1 a 10:1) dio 2,4 g (86 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FOS}$ , 273; Encontrado, 273.

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



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  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNS}$ , 286; Encontrado, 286.

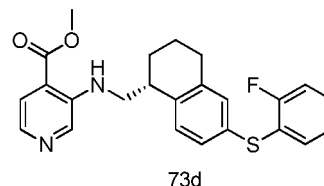
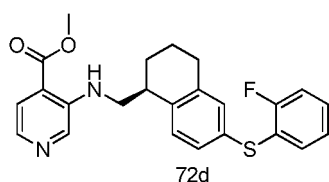
Preparación 72c: 16-[(2-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metanamina



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  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNS}$ , 288; Encontrado, 288.

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

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

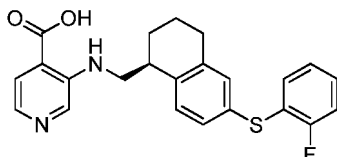




El racemato (410 mg) de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 28 % de la Preparación 72c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 423; Encontrado, 423.

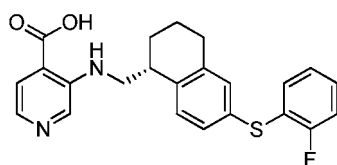
La separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IC 5 um 4,6\*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 115 mg (28 %) de la Preparación 71d (7,352 min) y 114 mg (28 %) de la Preparación 72d (8,388 min), cada uno como un aceite incoloro.

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



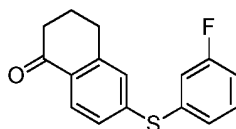
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % de la Preparación 72d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,64-1,70 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 3H), 2,65-2,76 (m, 2H), 3,09-3,15 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 1H), 3,57-3,61 (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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 409; Encontrado, 409.

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



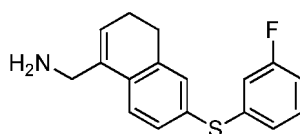
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 50 % de la Preparación 73d, de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,64-1,69 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 3H), 2,65-2,76 (m, 2H), 3,10-3,14 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,57-3,61 (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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 409; Encontrado, 409.

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



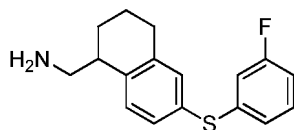
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 76 % a partir de 3,3'-difluorodifenildisulfuro de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 72a. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FOS, 273; Encontrado, 273.

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



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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FNS, 286; Encontrado, 286.

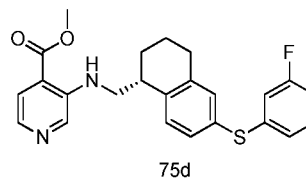
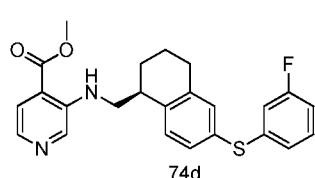
Preparación 74c: {6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metanamina



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  $C_{17}H_{18}FNS$ , 288; Encontrado, 288.

Preparación 74d: 3-((1S)-6-((3-fluorofenil)sulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

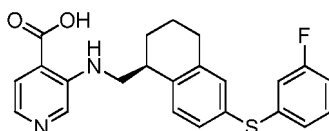
Preparación 75d: 3-((1R)-6-((3-fluorofenil)sulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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  $C_{24}H_{23}FN_2O_2S$ , 423; Encontrado, 423.

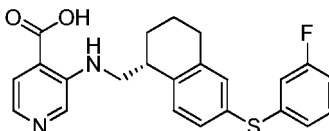
Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: OD-H 5  $\mu$ m 4,6\*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH: DEA = 70:30:0,2, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 80 mg (13 %) de la Preparación 74d (6,571 min) y 70 mg (12 %) de la Preparación 75d (7,213 min), cada uno como un aceite amarillo.

Ejemplo 74: Ácido 3-((1S)-6-((3-fluorofenil)sulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



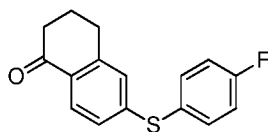
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 64 % de la Preparación 74d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,67-1,69 (1H, m), 1,79-1,83 (3H, m), 2,68-2,75 (2H, m), 3,10-3,12 (1H, m), 3,36-3,42 (1H, m), 3,53-3,58 (1H, 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  $C_{23}H_{21}FN_2O_2S$ , 409; Encontrado, 409.

Ejemplo 75: Ácido 3-((1R)-6-((3-fluorofenil)sulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



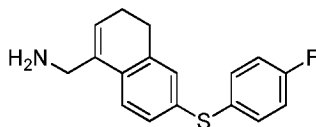
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 74 % de la Preparación 75d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,67-1,69 (1H, m), 1,79-1,83 (3H, m), 2,68-2,75 (2H, m), 3,10-3,12 (1H, m), 3,36-3,42 (1H, m), 3,53-3,58 (1H, 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  $C_{23}H_{21}FN_2O_2S$ , 409; Encontrado, 409.

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



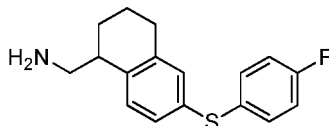
A una solución de se añadió 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il 4-metilbenceno-1-sulfonato (5,0 g, 17,0 mmol) en dioxano (75 mL) 4-fluorotiofenol (2,6 g, 20,4 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (392 mg, 0,43 mmol), Xantphos (492 mg, 0,85 mmol) y DIEA (4,4 g, 34,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo 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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FOS}$ , 273; Encontrado, 273.

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



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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNS}$ , 286; Encontrado, 286.

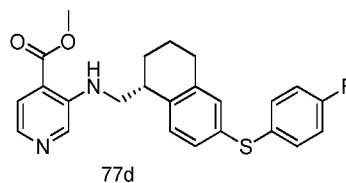
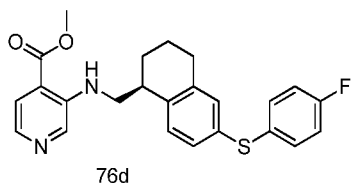
## Preparación 76c: {6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metanamina



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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNS}$ , 288; Encontrado, 288.

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

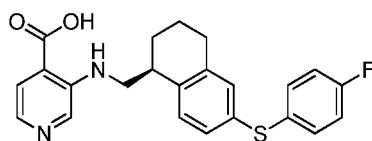
Preparación 77d: 3-({[(1R)-6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ , 423; Encontrado, 423.

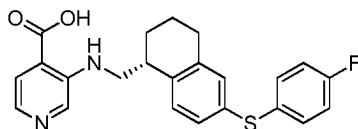
La separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IC 5  $\mu\text{m}$  4,6\*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 84 mg (25 %) de la Preparación 76d (6,916 min) y 91 mg (28 %) de la Preparación 77d (7,681 min), cada uno como un aceite incoloro.

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



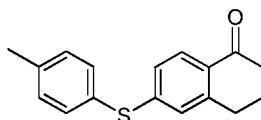
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 48 % de la Preparación 76d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,65-1,68 (m, 1H), 1,78-1,83 (m, 3H), 2,64-2,75 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 1H), 3,56-3,62 (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, 1H), 8,35 (s, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ , 409; Encontrado, 409.

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



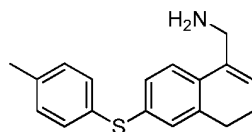
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 57 % de la Preparación 77d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,64-1,69 (m, 1H), 1,77-1,84 (m, 3H), 2,65-2,75 (m, 2H), 3,07-3,12 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,56-3,60 (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, 1H), 8,35 (s, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ , 409; Encontrado, 409.

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



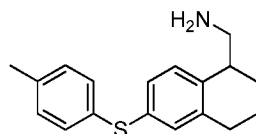
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 96 % a partir de disulfuro de 4-tolilo de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 72a.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{OS}$ , 269; Encontrado, 269.

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



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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NS}$ , 282; Encontrado, 282.

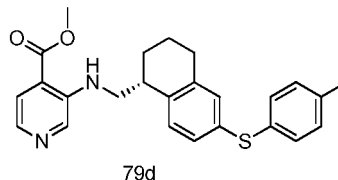
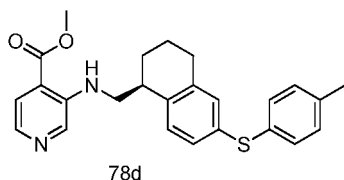
Preparación 78c: {6-[(4-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}metanamina



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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NS}$ , 284; Encontrado, 284.

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

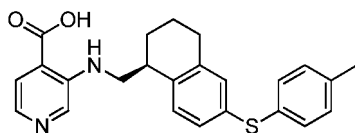
Preparación 79d: 3-(((1R)-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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  $C_{25}H_{26}N_2O_2S$ , 419; Encontrado, 419.

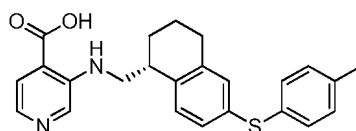
La separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel IC, 250 mm\*4,6 mm 5  $\mu$ m; Fase móvil: Hex:EtOH = 80:20; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) dio 66 mg (33 %) de la Preparación 78d (9,08 min) y 66 mg (33 %) de la Preparación 79d (10,33 min), cada uno como un aceite amarillo.

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



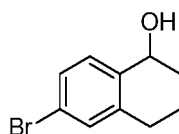
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40 % de la Preparación 78d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,62-1,67 (1H, m), 1,75-1,85 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,64-2,71 (2H, m), 3,06-3,11 (1H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 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  $C_{24}H_{24}N_2O_2S$ , 405; Encontrado, 405.

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



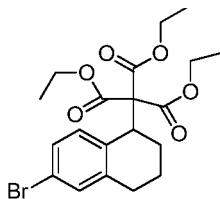
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40 % de la Preparación 79d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,63-1,67 (1H, m), 1,76-1,85 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,64-2,68 (2H, m), 3,07-3,10 (1H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 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  $C_{24}H_{24}N_2O_2S$ , 405; Encontrado, 405.

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



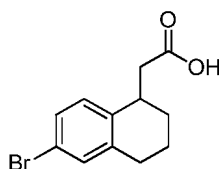
A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (2,0 g, 8,9 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió  $NaBH_4$  (1,6 g, 42,7 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3350 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron para dar 1,9 g (94 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para  $C_{10}H_{11}BrO_2$ , 227, 229; Encontrado 227, 229.

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



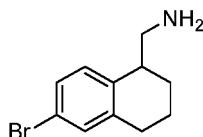
A una solución de la Preparación 80a (1,83 g, 8,1 mmol) y tricarboxilato de trietilmetano (3,76 g, 16,2 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió n-Bu<sub>3</sub>P (4,0 mL, 16,2 mmol) y la solución se enfrió a -50 °C bajo N<sub>2</sub>. Se añadió gota a gota DIAD (3,2 mL, 16,2 mmol) y la mezcla de reacción 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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 C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>BrO<sub>6</sub>, 441, 443; Encontrado 441, 443.

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



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 reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió ácido acético glacial (50 mL) y la reacción se calentó a reflujo 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar 1,58 g (91 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub>, 269, 271; Encontrado 269, 271.

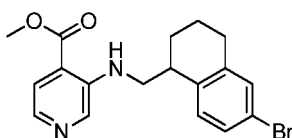
Preparación 80d: (6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina



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 NaN<sub>3</sub> (390 mg, 6,0 mmol) en H<sub>2</sub>O 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y luego se calentaron a reflujo 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. Después de 20 min, se concentró la mezcla de reacción.

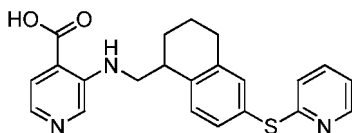
El residuo se disolvió en DCM/MeOH (1:1), se basificó a pH 8 con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón pálido que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. [M+H] Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrN, 240, 242; Encontrado 240, 242.

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



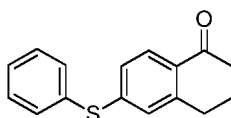
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 6 % de la Preparación 80d de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para  $C_{18}H_{19}BrN_2O_2$ , 375, 377; Encontrado 375, 377.

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



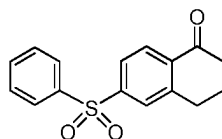
A una suspensión de Preparación 80e (72 mg, 0,19 mmol), 2,2'-dipiridilo (84 mg, 0,38 mmol) y Zn (60 mg, 0,91 mmol) en DMF (5 mL) se añadió  $Pd(dppf)Cl_2$  (30 mg, 0,038 mmol) a TA bajo  $N_2$  y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. 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  $H_2O$  (1 mL). Se añadió  $LiOH \cdot H_2O$  (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,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  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  $C_{22}H_{21}N_3O_2S$ , 392; Encontrado, 392.

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



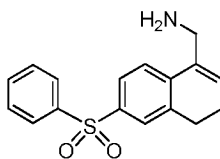
A una solución de 4-metilbenceno-1-sulfonato de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (8,83 g, 30 mmol) y disulfuro de difenilo (3,27 g, 15 mmol) en THF (20 mL) se añadió polvo de Zn (2,34 g, 36 mmol) y  $Pd(dppf)Cl_2$  (1,22 g, 1,5 mmol) bajo nitrógeno y la reacción se mantuvo a reflujo durante la 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,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  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  $C_{16}H_{14}OS$ , 255; Encontrado, 255.

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



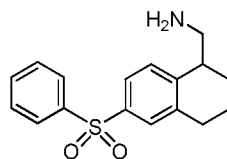
A una solución de la Preparación 81a (1,72 g, 6,77 mmol) en MeOH/MeCN (1:1, 30 mL) se añadió otra solución de OXONO (16,6 g, 27 mmol) en agua. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró, se lavó con salmuera, se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró para dar 1,9 g (98 %) del compuesto del título en forma de goma incolora. [M+H] Calculado para  $C_{16}H_{14}O_3S$ , 287; Encontrado, 287.

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

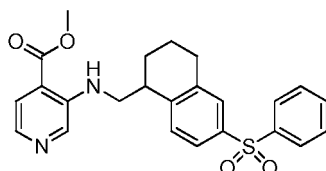


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 31 % de la Preparación 81b de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3a. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{17}NO_2S$ , 300; Encontrado, 300.

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



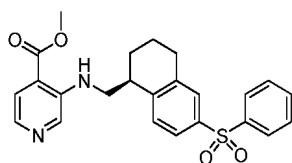
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 91 % de la Preparación 81c de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3e. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{19}NO_2S$ , 302; Encontrado, 302.



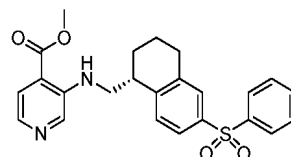
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43 % de la Preparación 81d de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{24}N_2O_4S$ , 437; Encontrado, 437.

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

Preparación 82f: 3-({[(1R)-6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metil} amino)piridina-4- carboxilato de metilo



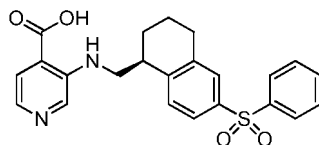
81e



82e

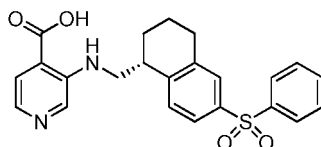
La preparación 81e (360 mg) se separó mediante HPLC quiral (columna: Chiralcel ASH, 250 mm\*4,6 mm 5 um; Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar 116 mg (32 %) de la Preparación 81e (10,39 min) y 107 mg (30 %) de la Preparación 82e (20,88 min), cada uno como un aceite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

Ejemplo 81: Ácido 3-({[(1S)-6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



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,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  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  $C_{23}H_{22}N_2O_4S$ , 423; Encontrado, 423.

Ejemplo 82: Ácido 3-({[(1R)-6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico

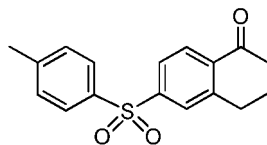


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % de la Preparación 82f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,66-1,70 (1H, m), 1,77-1,85 (3H, m),



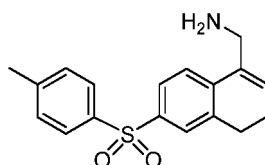
2,78-2,83 (2H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 7,55-7,76 (7H, m), 7,89 (1H, d,  $J = 5,2$  Hz), 7,94 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz), 8,42 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{22}N_2O_4S$ , 423; Encontrado, 423.

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



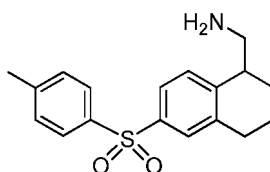
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 97 % de la Preparación 78a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 81b. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{16}O_3S$ , 301; Encontrado, 301.

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



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.

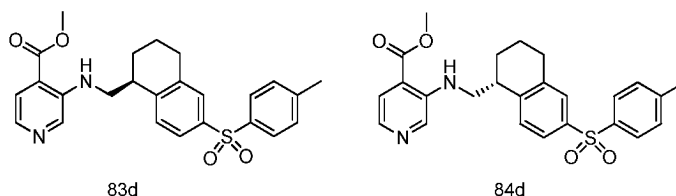
Preparación 83c: [6-(4-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



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.

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

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

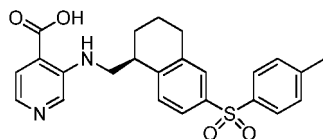


El racemato (226 mg) de los compuestos del título se preparó con un rendimiento del 24 % de la Preparación 83c de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{26}N_2O_4S$ , 451; Encontrado, 451.

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.

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

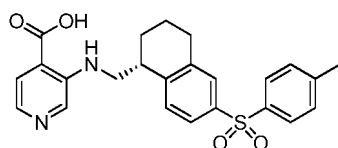
5



10 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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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.

15 Ejemplo 84: Ácido 3-(((1R)-6-(4-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metil)amino)piridina-4-carboxílico

20

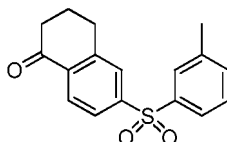


25 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 63 % de la Preparación 84d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,65-1,69 (1H, m), 1,76-1,86 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,76-2,86 (2H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,35-3,48 (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-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

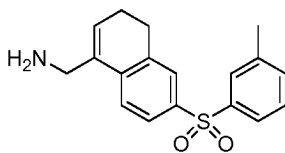
35



40 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-metilbencenosulfonil)-3,4-dihidronaftalen-1-il] metanamina,

45

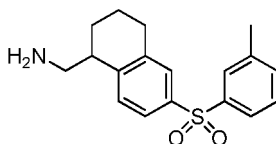


50

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.

55 Preparación 85c: [6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina

60

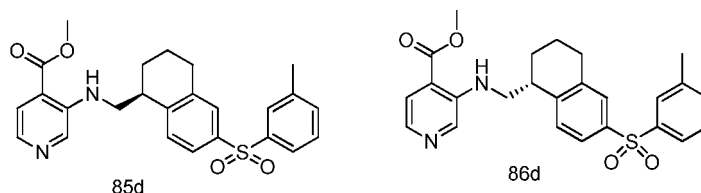


El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 64 % de la Preparación 85b de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3e. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ , 316; Encontrado, 316.

65

Preparación 85d: 3-(((1S)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

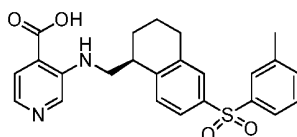
Preparación 86d: 3-(((1R)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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  $C_{25}H_{26}N_2O_4S$ , 451; Encontrado, 451.

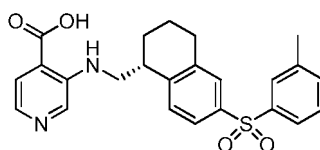
Separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: AS 5  $\mu m$  4,6\*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) para dar 77 mg (33 %) de la Preparación 85d (9,653 min) y 77 mg (33 %) de la Preparación 86d (15,046 min), cada uno como un aceite amarillo.

Ejemplo 85: Ácido 3-(((1S)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



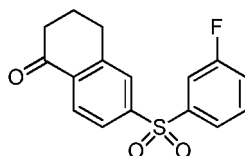
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 95 % de la Preparación 85d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,65-1,87 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,76-2,88 (2H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,46-3,51 (1H, m), 3,58-3,63 (1H, m), 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  $C_{24}H_{24}N_2O_4S$ , 437; Encontrado, 437.

Ejemplo 86: Ácido 3-(((1R)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



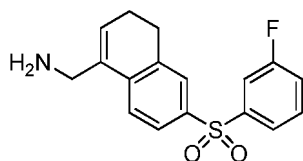
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % de la Preparación 86d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,67-1,83 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,78-2,88 (2H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,45-3,50 (1H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 7,49-7,57 (3H, m), 7,66-7,83 (5H, m), 7,88 (1H, d,  $J$  = 5,2 Hz), 8,42 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{24}N_2O_4S$ , 437; Encontrado, 437.

Preparación 87a: 6-(3-fluorobencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona



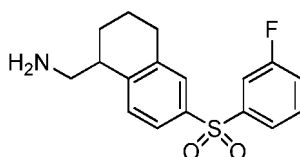
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40 % de la Preparación 74a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 81b. [M+H] Calculado para  $C_{16}H_{13}FO_3S$ , 305; Encontrado, 305.

Preparación 87b: Clorhidrato de [6-(3-fluorobencenosulfonil)-3,4-dihidronaftalen-1-il]metanamina,



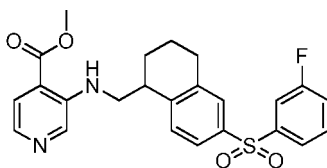
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 87 % de la Preparación 87a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub>S, 318; Encontrado, 318.

Preparación 87c: 6-((3-fluorobenzene)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ylmethanamine



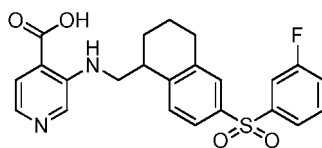
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 73 % de la Preparación 87b de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3e. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub>S, 320; Encontrado, 320.

Preparación 87d: 3-((6-((3-fluorobenzene)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methyl)amino)pyridine-4-carboxylate de metilo



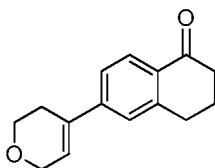
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 6 % de la Preparación 87c de acuerdo con el procedimiento para la preparación 1e. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 455; Encontrado, 455.

Ejemplo 87: Ácido 3-((6-((3-fluorobenzene)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methyl)amino)pyridine-4-carboxílico



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. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 441; Encontrado, 441.

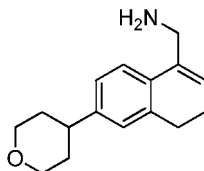
Preparación 88a: 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-one



A una solución de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-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)Cl<sub>2</sub>·DCM (408 mg, 0,5 mmol) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (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. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,13-2,16

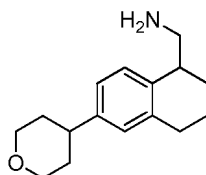
(2H, m), 2,53 (2H, s), 2,65 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 2,96 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz), 3,94 (2H, t,  $J = 5,6$  Hz), 4,34 (2H, s), 6,26 (1H, s), 7,25 (1H, d,  $J = 5,6$  Hz), 7,33 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,99 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz). [M+H] Calculado para  $C_{15}H_{16}O_2$ , 229; Encontrado, 229.

5 Preparación 88b: [6-(oxan-4-il)-3,4-dihidronaftalen-1-il]metanamina



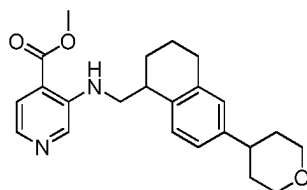
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40 % de la Preparación 88a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3a. [M+H] Calculado para  $C_{16}H_{21}NO$ , 244; Encontrado, 244.

Preparación 88c: [6-(oxan-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



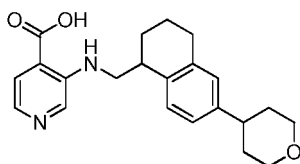
25 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 86 % de la Preparación 88b de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3e. [M+H] Calculado para  $C_{16}H_{23}NO$ , 246; Encontrado, 246.

30 Preparación 88d: 3-([6-(oxan-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metil) amino)piridina-4-carboxilato de metilo



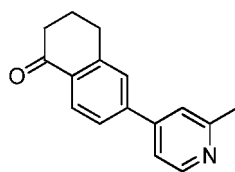
40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 17 % de la Preparación 88c de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{28}N_2O_3$ , 381; Encontrado, 381.

Ejemplo 88: Ácido 3-([6-(oxan-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



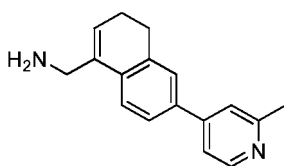
50 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 69 % de la Preparación 88d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,61-1,68 (5H, m), 1,77-1,83 (3H, m), 2,65-2,72 (3H, m), 3,04-3,07 (1H, m), 3,37-3,45 (3H, m), 3,54-3,59 (1H, 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



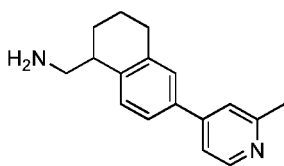
A una suspensión de 4-metilbenceno-1-sulfonato de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (1,3 g, 4,4 mmol), éster de pinacol del ácido 2-metilpiridina-4-borónico (800 mg, 3,7 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (773 mg, 7,3 mmol) y  $\text{LiCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (442 mg, 7,3 mmol) en EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ /tolueno (4,4 mL/2,3 mL/20,0 mL) se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (211 mg, 0,2 mmol) a TA bajo  $\text{N}_2$ . 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  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$ , 238; Encontrado, 238.

Preparación 89b: Clorhidrato de [6-(2-metilpiridina-4-il)-3,4-dihidronaftalen-1-il] metanamina,



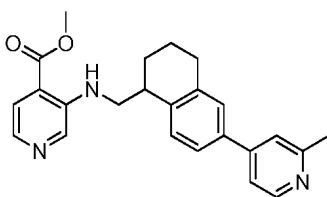
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 44 % de la Preparación 89a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3a. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}$ , 251; Encontrado, 251.

Preparación 89c: [6-(2-metilpiridina-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



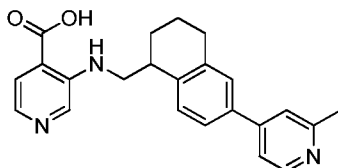
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 98 % de la Preparación 89b de acuerdo con el procedimiento para la preparación 3e. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}$ , 253; Encontrado, 253.

Preparación 89d: 3-([6-(2-metilpiridina-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil ) amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ , 388; Encontrado, 388.

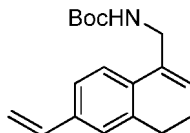
Ejemplo 89: Clorhidrato del ácido 3-([6-(2-metilpiridina-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico,



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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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),

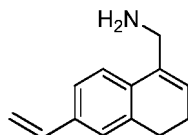
7,59 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,80-7,82 (2H, m), 7,95-7,97 (2H, m), 8,07 (1H, brs), 8,20-8,22 (1H, m), 8,33 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,78 (1H, d,  $J = 6,4$  Hz). [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{23}N_3O_2$ , 374; Encontrado, 374.

Preparación 90a: N-[(6-etenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)metil]carbamato de *terc*-butilo



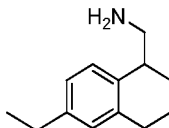
A una solución de la preparación 3b (1,0 g, 2,97 mmol) en DMSO (20 mL) se añadió viniltrifluoroborato de potasio (600 mg, 4,45 mmol),  $K_2CO_3$  (820 mg, 5,94 mmol) y  $Pd(dppf)Cl_2$  (74 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y concentraron. El residuo se purificó por HPLC para dar 700 mg (82 %) del compuesto del título como un sólido blanco.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,48 (9H, s), 2,26-2,32 (2H, m), 2,75 (2H, t,  $J = 8,0$  Hz), 4,14 (2H, d,  $J = 4,8$  Hz), 4,57 (1H, s), 5,20 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,71 (1H, d,  $J = 17,6$  Hz), 6,00-6,02 (1H, m), 6,63-6,71 (1H, m), 7,19-7,24 (2H, m). [M+H] Calculado para  $C_{18}H_{23}NO_2$ , 286; Encontrado, 286.

Preparación 90b: Clorhidrato de (6-etenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)metanamina,



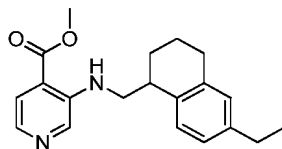
Una mezcla de la Preparación 90a (700 mg, 2,45 mmol) en solución de HCl 6N/EA (10 mL) se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se concentró para dar 400 mg (88 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para  $C_{13}H_{15}N$ , 186; Encontrado, 186.

Preparación 90c: (6-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina



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.

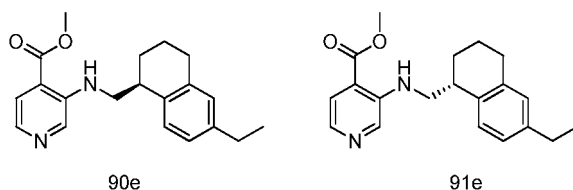
Preparación 90d: 3-([(6-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metil] amino )piridina-4-carboxilato de metilo



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.

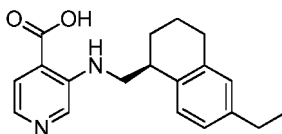
Preparación 90e: 3-([(1S)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

Preparación 91e: 3-([(1R)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil } amino)piridina-4-carboxilato de metilo



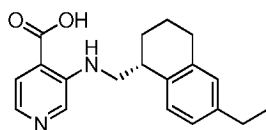
La preparación 90d (146 mg) se separó por HPLC quiral (columna: Chiralcel OJ, 250 mm \* 4,6 mm 5µm; fase móvil: 70:30 CO<sub>2</sub>:MeOH; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar 56 mg (38 %) de la Preparación 91e (2,16 min) y 53 mg (36 %) de la Preparación 90e (2,88 min), cada uno como una goma amarilla.

Ejemplo 90: Ácido 3-(((1S)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



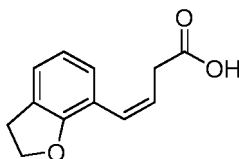
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 58 % de la Preparación 90e de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,15 (3H, t, *J* = 7,6 Hz), 1,64-1,68 (1H, m), 1,77-1,83 (3H, m), 2,53-2,55 (2H, m), 2,67-2,71 (2H, m), 3,04-3,07 (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]<sup>+</sup> Calculado para for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 311; Encontrado, 311.

Ejemplo 91: Ácido 3-(((1R)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



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. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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), 8,36 (1H, s). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 311; Encontrado, 311.

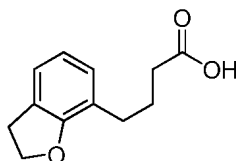
Preparación 92a: Ácido 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)but-3-enoico



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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto como un sólido amarillo. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, 205; Encontrado, 205.

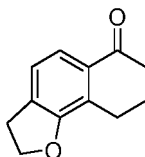
Preparación 92b: Ácido 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)butanoico





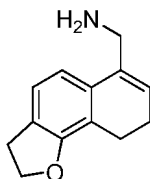
A una solución de la Preparación 92a (6,8 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió Pd/C al 10 % (200 mg) a TA bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a TA durante una noche con 50 psi de H<sub>2</sub>. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar 1,2 g (86 %) del compuesto del título en bruto como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, 207; Encontrado, 207.

Preparación 92c: 2H,3H,6H,7H,8H,9H-nafto[1,2-b]furan-6-ona



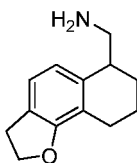
Se añadió PPA (5 mL) a la Preparación 92b (1,2 g, 5,8 mmol) a TA y la reacción se agitó a 95 °C durante 1,5 h. La solución se vertió en agua (50 mL) a TA, se extrajo con EtOAc (3350 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 15:1) dio 200 mg (18 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>, 189; Encontrado, 189.

Preparación 92d: Clorhidrato de 2H,3H,8H,9H-nafto[1,2-b]furan-6-ilmetanamina,



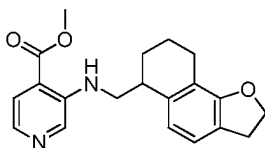
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 72 % de la Preparación 92c de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO, 202; Encontrado, 202.

Preparación 92e: 2H,3H,6H,7H,8H,9H-nafto[1,2-b]furan-6-ilmetanamina



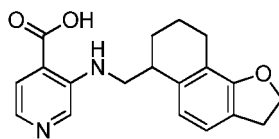
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 92d de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO, 204; Encontrado, 204.

Preparación 92f: 3-({2H,3H,6H,7H,8H,9H-nafto[1,2-b]furan-6-ilmetil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



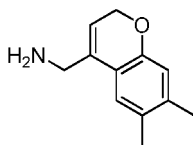
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26 % de la Preparación 92f de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1E. [M+H] Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 339; Encontrado, 339.

Ejemplo 92: Ácido 3-({2H,3H,6H,7H,8H,9H-nafto[1,2-b]furan-6-ilmetil}amino)piridina-4-carboxílico



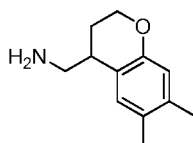
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 81 % de la Preparación 92f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,65-1,84 (4H, m), 2,44-2,50 (1H, m), 2,50-2,61 (1H, m), 3,05-3,14 (3H, m), 3,41-3,56 (2H, m), 4,99 (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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ , 325; Encontrado, 325.

Preparación 93a: Clorhidrato de (6,7-dimetil-2H-cromen-4-il)metanamina,



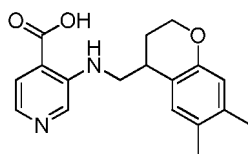
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26 % a partir de 6,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-ona de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,55 (2H, br s), 1,81-1,99 (2H, m), 2,09 (6H, s), 2,54-2,60 (2H, m), 2,81-2,88 (1H, m), 3,96-4,07 (2H, m), 6,50 (1H, s), 6,90 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ , 190; Encontrado 190.

Preparación 93b: (6,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-yl)metanamina



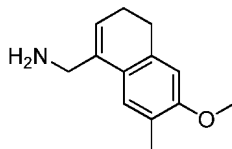
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 93a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,55 (2H, br s), 1,81-1,99 (2H, m), 2,09 (6H, s), 2,54-2,60 (2H, m), 2,81-2,88 (1H, m), 3,96-4,07 (2H, m), 6,50 (1H, s), 6,90 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$ , 192; Encontrado 192.

Ejemplo 93: Ácido 3-[[6,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-il]metil]amino}piridina-4-carboxílico



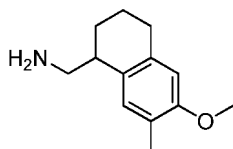
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 21 % de la Preparación 93b de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 13.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,81-1,99 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 3,02-3,06 (1H, m), 3,43-3,67 (2H, m), 4,06-4,17 (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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ , 313; Encontrado 313.

Preparación 94a: Clorhidrato de (6-metoxi-7-metil-3,4-dihidronaftalen-1-il)metanamina,



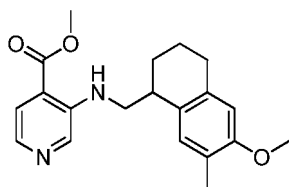
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 56 % a partir de 6-metoxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3a. [M+H] Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO, 204; Encontrado 204.

Preparación 94b: (6-metoxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina



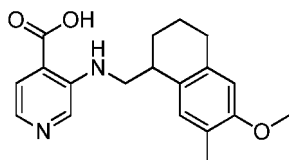
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 94a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,65-1,85 (6H, m), 2,17 (3H, s), 2,69-2,75 (3H, m), 2,84-2,97 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,53 (1H, s), 6,95 (1H, s). [M+H] Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO, 206; Encontrado 206.

Preparación 94c: 3-[(6-metoxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil] amino}piridina-4-carboxilato de metilo



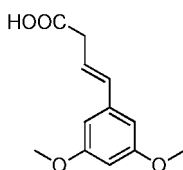
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 66 % de la Preparación 94b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 4d. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,76-1,92 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,74-2,79 (2H, m), 3,06-3,10 (1H, m), 3,34-3,41 (1H, m), 3,52-3,59 (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 C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 341; Encontrado 341.

Ejemplo 94: Ácido 3-[(6-metoxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil] amino }piridina-4-carboxílico



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. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  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 C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 327; Encontrado 327.

Preparación 95a: Ácido 4-(3,5-dimetoxifenil)but-3-enoico

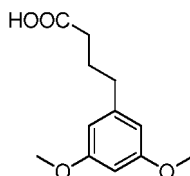


A una solución de (2-carboxietil) trifenilfosfonio (13,7 g, 33 mmol) en THF seco (50 mL) se añadió NaHMDS (33 mL, 66 mmol) gota a gota a -20 °C bajo N<sub>2</sub> y la reacción se agitó durante 20 min. La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió 3,5-dimetoxibenzaldehído (5,0 g, 30 mmol) y la mezcla de 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 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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

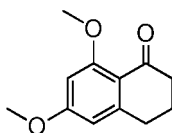
10



15 A una solución de la Preparación 95a (2,54 g, 11,4 mmol) en MeOH (25 mL) y HCl conc. (tres gotas) bajo  $\text{N}_2$  se añadió Pd/C al 10 % (0,5 g) a TA. La suspensión se agitó durante 3 h a 50 psi de  $\text{H}_2$ . 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

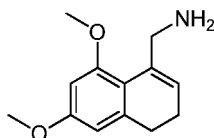
25



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 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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,

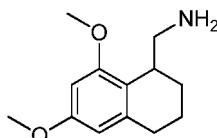
40



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

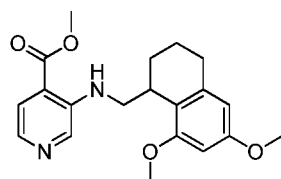


55

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.

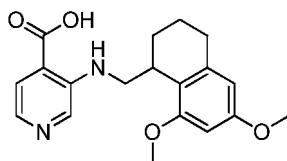
60 Preparación 95f: 3-[(6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil] amino}piridina-4-carboxilato de metilo

65



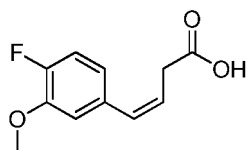
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 38 % de la Preparación 95e de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 1e. [M+H] Calculado para  $C_{20}H_{24}N_2O_4$ , 357; Encontrado, 357.

Ejemplo 95: Ácido 3-1[(6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-i)metil]amino}piridina-4-carboxílico



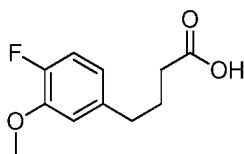
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 46 % de la Preparación 95f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,51-1,57 (1H, m), 1,63-1,67 (1H, m), 1,81-1,93 (2H, m), 2,61-2,75 (2H, m), 3,14-3,24 (2H, m), 3,47 (1H, d,  $J$  = 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  $C_{19}H_{22}N_2O_4$ , 343; Encontrado, 343.

Preparación 96a: Ácido 4-(4-fluoro-3-metoxifenil)but-3-enoico



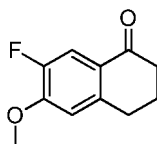
A una solución de bromuro de (2-carboxietil)trifenilfosfonio (14,8 g, 35,7 mmol) en THF (40 mL) se añadió NaHMDS (35,8 mL, 71,5 mmol) a  $-20^\circ C$  y la reacción se agitó durante 20 min. Se añadió 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (5,0 g, 32,5 mmol) a la reacción a  $-78^\circ C$  y la reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba a TA. La reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró para dar 6,0 g (88 %) del compuesto del título en bruto como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para  $C_{11}H_{11}FO_3$ , 211; Encontrado, 211.

Preparación 96b: Ácido 4-(4-fluoro-3-metoxifenil)butanoico



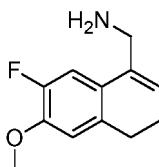
A una solución de la Preparación 96a (6,0 g, 28,6 mmol) en MeOH (30 mL) bajo  $N_2$  se añadió Pd/C al 10 % (1,2 g) y la mezcla se agitó a TA durante la noche a 50 psi de  $H_2$ . La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar 5,8 g (96 %) del compuesto del título en bruto como un sólido blanquecino. [M+H] Calculado para  $C_{11}H_{13}FO_3$ , 213; Encontrado, 213.

Preparación n 96c: 7-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona



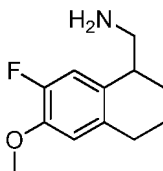
Se añadió PPA (30 g) con la Preparación 96b (5,8 g, 27,4 mmol) a TA y la reacción se agitó a 95 °C durante 0,5 h. La solución se vertió en agua (50 mL) a TA y se extrajo con EtOAc (3350 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1) dio 3,1 g (58 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>2</sub>, 195; Encontrado, 195.

Preparación 96d: Clorhidrato de (7-fluoro-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)metanamina,



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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>FNO, 208; Encontrado, 208.

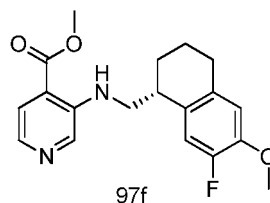
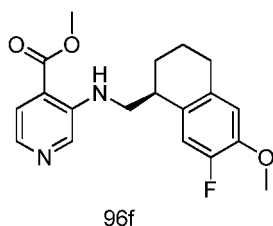
Preparación 96e: (7-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina



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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>FNO, 210; Encontrado, 210.

Preparación 96f: 3-(((1S)-7-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metil ) amino)piridina-4-carboxilato de metilo, y

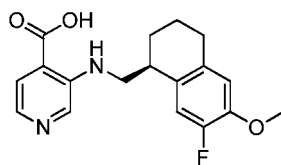
Preparación 97f: 3-(((1R)-7-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metil ) amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 345; Encontrado, 345.

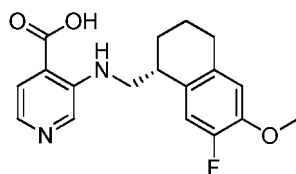
La separación por HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IA 5μm 4,6\*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio un rendimiento del 40 % de preparación. 96f (7,937 min) y 37 % de la Preparación 97f (10,383 min), cada uno como un aceite incoloro.

Ejemplo 96: Ácido 3-(((1S)-7-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metil ) amino)piridina-4-carboxílico



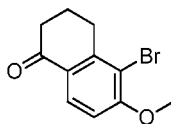
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65 % de la Preparación 96f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,63-1,84 (4H, m), 2,64-2,74 (2H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,38-3,44 (1H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 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).  $[\text{M}+\text{H}]$  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-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



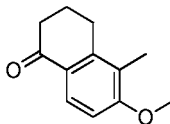
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 64 % de la Preparación 97f de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,63-1,86 (4H, m), 2,63-2,74 (2H, m), 3,01-3,04 (1H, m), 3,39-3,43 (1H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 3,79 (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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$ , 331; Encontrado, 331.

Preparación 98a: 5-bromo-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ona



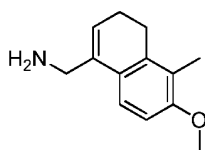
A una suspensión de 6-metoxi-1-tetralona (2,0 g, 11,4 mmol) y NBS (2,0 g, 11,4 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1,2 mL, 22,7 mmol) a TA. La reacción se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró. La purificación por prep-HPLC dio 1,2 g (41 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ , 255, 257; Encontrado, 255, 257.

Preparación 98b: 6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ona



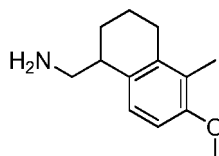
A una suspensión de la Preparación 98a (100 mg, 0,39 mmol), metiltrifluoroborato de potasio (48 mg, 0,39 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (381 mg, 1,2 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) y DMF (18 mL) se añadió  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  DCM (32 mg, 0,04 mmol) a TA bajo  $\text{N}_2$ . La reacción se agitó a  $120^\circ\text{C}$  durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 15:1) dio 40 mg (54 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.  $[\text{M}+\text{H}]$  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



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 C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO, 204; Encontrado, 204.

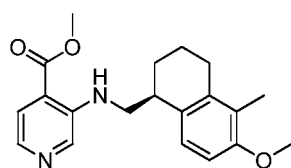
Preparación 98d: (6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina



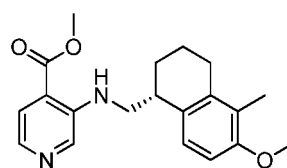
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo de la Preparación 98c de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 3e. [M+H] Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO, 206; Encontrado, 206.

Preparación 98d: 3-(((1S)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metil) amino)piridina-4- carboxilato de metilo, y

Preparación 99d: 3-(((1R)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metil) amino)piridina-4- carboxilato de metilo



98d

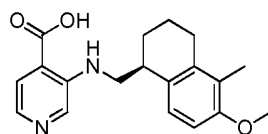


99d

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 C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 345; Encontrado, 345.

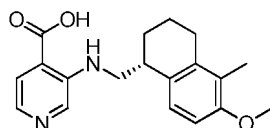
La separación por HPLC quiral (columna: Chiralcel: OJ-H 5um 4,6\*250 mm, fase móvil: CO<sub>2</sub>:MeOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 40 % de rendimiento de la Preparación 99d (2,17 min) y 28 % de la Preparación 98d (3,10 min), cada uno como un aceite amarillo.

Ejemplo 98: Ácido 3-(((1S)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metil)amino)piridina-4-carboxílico



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. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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 C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 327; Encontrado, 327.

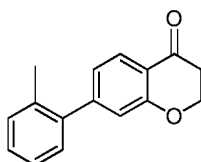
Ejemplo 99: Ácido 3-(((1R)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico





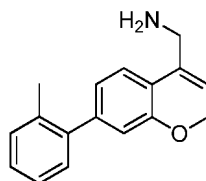
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 93 % de la Preparación 99d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,70-1,77 (3H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,03 (3H, s), 2,52-2,56 (1H, m), 2,63-2,67 (1H, m), 3,03-3,06 (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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ , 327; Encontrado, 327.

Preparación 100a: 7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-one



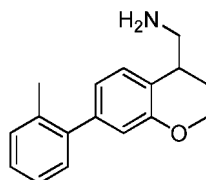
A una solución de 7-bromo-4-cromanona (2,0 g, 8,8 mmol) en dioxano (30 mL) se añadió ácido 2-metilfenilborónico (1,8 g, 13,2 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,5 g, 0,44 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,8 g, 26,4 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla 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.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ , 239; Encontrado, 239.

Preparación 100b: Clorhidrato de [7-(2-metilfenil)-2H-cromen-4-il]metanamina,



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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ , 252; Encontrado, 252.

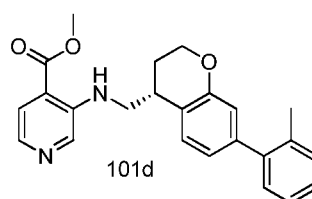
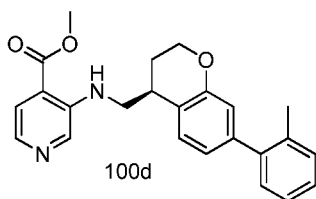
Preparación 100c: [7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metanamina



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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$ , 254; Encontrado, 254.

Preparación 100d: 3-([(4S)-7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)amino)piridina-4- carboxilato de metilo; y

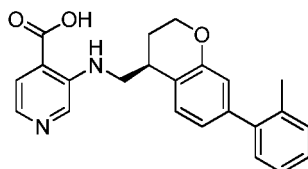
Preparación 101d: 3-([(4R)-7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il] metil ) amino)piridina-4- carboxilato de metilo



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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 389; Encontrado, 389.

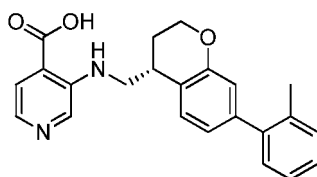
La separación por HPLC quiral (columna: Chiralcel: IC 5  $\mu$ m 4,6\*250 mm, fase móvil: Hex:EtOH = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio 179 mg (41 %) de la Preparación 100d (7,49 min) y 189 mg (43 %) de la Preparación 101d (8,82 min), cada uno como un aceite incoloro.

Ejemplo 100: Ácido 3-(((4S)-7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il) metil) amino)piridina-4-carboxílico



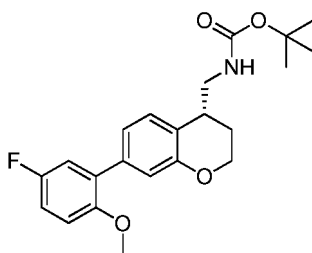
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80 % de la Preparación 100d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,88-1,96 (m, 1H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 3,74-3,79 (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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 375; Encontrado, 375.

Ejemplo 101: Ácido 3-(((4R)-7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il) metil)amino)piridina-4-carboxílico



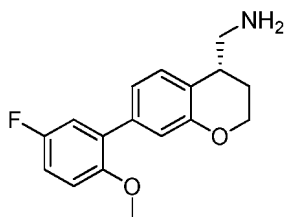
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 74 % de la Preparación 101d de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,88-1,96 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 3,17-3,22 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,74-3,79 (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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 375; Encontrado, 375.

Preparación 102a: N-(((4R)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



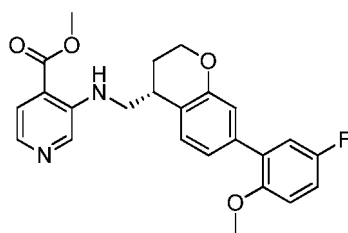
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80 % a partir de ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico y Preparación 18d de acuerdo con los procedimientos de la Preparación 43a. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>4</sub>, 388; Encontrado, 388.

Preparación 102b: [(4R)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metanamina



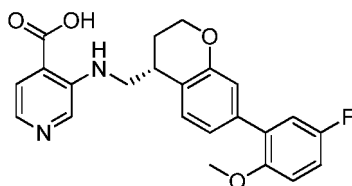
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 78 % de la Preparación 102a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{18}FNO_2$ , 288; Encontrado, 288.

Preparación 102c: 3-(((4R)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il) metil } amino)piridina-4-carboxilato de metilo



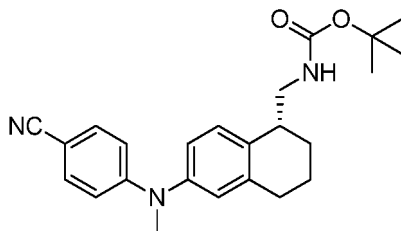
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 56 % de la Preparación 102b de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{23}FN_2O_4$ , 423; Encontrado, 423.

Ejemplo 102: Ácido 3-(((4R)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il) metil } amino)piridina-4-carboxílico



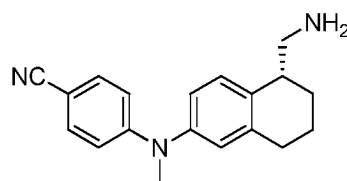
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % de la Preparación 102c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,90-1,94 (1H, m), 2,00-2,04 (1H, m), 3,15-3,19 (1H, m), 3,51-3,56 (1H, m), 3,72-3,76 (4H, m), 4,19-4,25 (2H, m), 6,91 (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  $C_{23}H_{21}FN_2O_4$ , 409; Encontrado, 409.

Preparación 103a: N-(((1R)-6-[(4-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)carbamato de terc-butilo



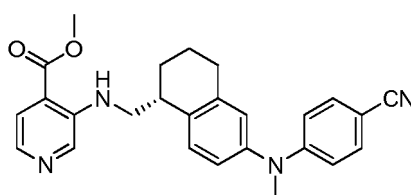
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 47 % a partir de la Preparación 6D y 4-ciano-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{29}N_3O_2$ , 392; Encontrado 392.

Preparación 103b: 4-(((5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)(metil)amino)benzonitrilo



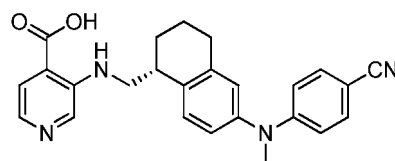
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95 % a partir de la Preparación 103a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{19}H_{21}N_3$ , 292; Encontrado, 292.

Preparación 103c: 3-((1R)-6-((4-cianofenil)(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)piridina-4-carboxilato de metilo



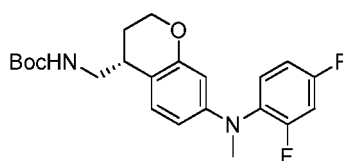
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 68 % a partir de la Preparación 103b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{26}N_4O_2$ , 427; Encontrado, 427.

Ejemplo 103: Ácido 3-((1R)-6-((4-cianofenil)(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)piridina-4-carboxílico



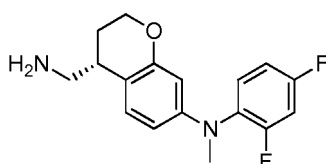
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 48 % a partir de la Preparación 103c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,62-1,87 (4H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 3,05-3,11 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,45-3,51 (1H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 6,74 (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  $C_{25}H_{24}N_4O_2$ , 436; Encontrado, 413.

Preparación 104a: N-((4R)-7-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)carbamato de terc-butilo



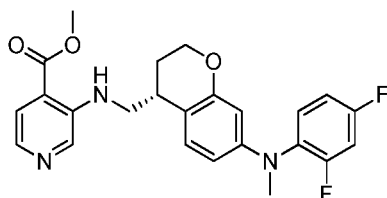
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 29 % a partir de la Preparación 18d y 2,4-difluoro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para  $C_{22}H_{26}F_2N_2O_3$ , 405; Encontrado 405.

Preparación 104b: (4R)-4-(aminometil)-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-7-amina



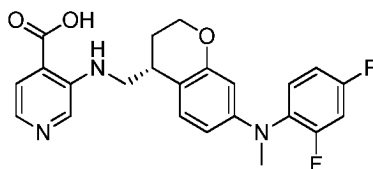
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 78 % a partir de la Preparación 104a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{18}F_2N_2O$ , 305; Encontrado, 305.

5 Preparación 104c: 3-(((4R)-7-[(2,4-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



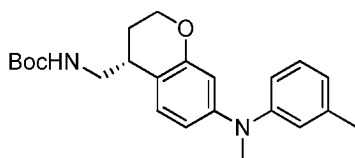
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 70 % a partir de la Preparación 104b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{21}F_2N_3O_3$ , 440; Encontrado, 440.

Ejemplo 104: Ácido 3-(((4R)-7-[(2,4-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



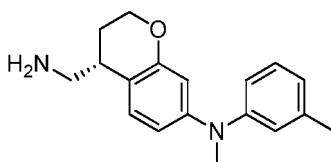
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 34 % a partir de la Preparación 104 C de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,84-1,86 (1H, m), 1,93-1,95 (1H, m), 2,99-3,03 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,42-3,46 (1H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 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,  $J = 5,1$ Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{21}F_2N_3O_3$ , 426; Encontrado, 426.

Preparación 105a: N-(((4R)-7-[metil(3-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)carbamato de terc-butilo



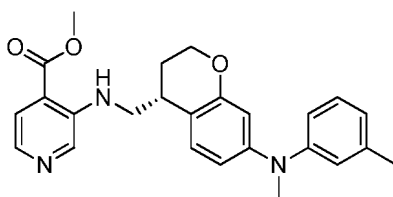
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 33 % a partir de la Preparación 18d y 3-metil-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{30}N_2O_3$ , 383; Encontrado 383.

Preparación 105b: (4R)-4-(aminometil)-N-metil-N-(3-etilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-7-amina



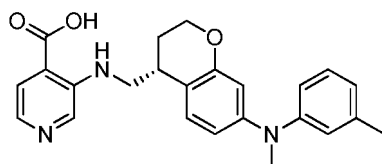
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 93 % a partir de la Preparación 105a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{18}H_{22}N_2O$ , 283; Encontrado, 283.

Preparación 105c: 3-(((4R)-7-[metil(3-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato



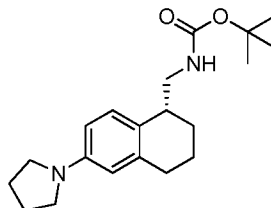
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 77 % a partir de la Preparación 105b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{27}N_3O_3$ , 418; Encontrado, 418.

Ejemplo 105: Ácido 3-(((4R)-7-[metil(3-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



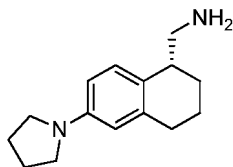
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 39 % a partir de la Preparación 105c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,86-1,87 (1H, m), 1,96-1,98 (1H, m), 2,25 (3H, s), 3,04-3,07 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,43-3,50 (1H, m), 3,64-3,69 (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  $C_{24}H_{25}N_3O_3$ , 404; Encontrado, 404.

Preparación 106a: N-(((1R)-6-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)carbamato de terc-butilo



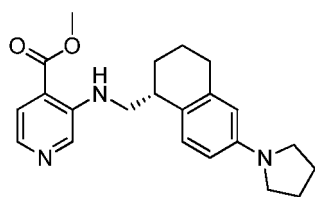
A una suspensión a partir de la Preparación 6d (200 mg, 0,59 mmol), pirrolidina (84 mg, 1,18 mmol), JohnPhos (27 mg, 0,09 mmol) y  $t$ -BuONa (57 mg, 0,59 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió  $Pd_2dba_3$  (55 mg, 0,06 mmol) bajo  $N_2$  y la reacción se mantuvo a reflujo durante 3 h. La reacción se filtró y se concentró. La purificación por HPLC dio 144 mg (73 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para  $C_{20}H_{30}N_2O_2$ , 331; Encontrado, 331.

Preparación 106b: [(1R)-6-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



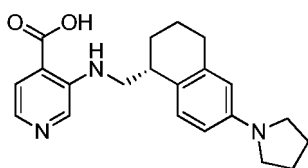
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95 % a partir de la Preparación 106a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{15}H_{22}N_2$ , 231; Encontrado, 231.

Preparación 106c: 3-(((1R)-6-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



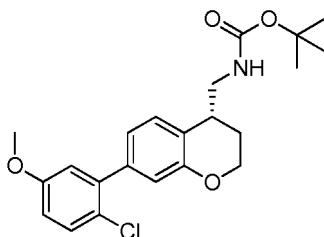
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 19 % a partir de la Preparación 106b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{22}H_{27}N_3O_2$ , 366; Encontrado, 366.

Ejemplo 106: Ácido 3-(((1R)-6-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



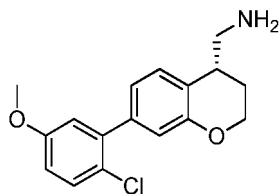
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 15 % a partir de la Preparación 106c de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO-  $d_6$ ):  $\delta$  1,61-1,62 (1H, m), 1,74-1,78 (3H, m), 1,89-1,94 (4H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,95-2,97 (1H, m), 3,14-3,20 (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  $C_{21}H_{25}N_3O_2$ , 352; Encontrado, 352.

Preparación 107a: N-(((4R)-7-(2-cloro-5-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)carbamato de terc-butilo



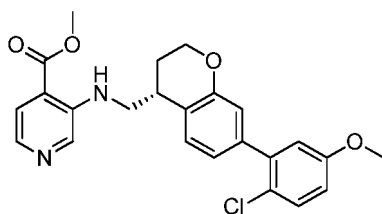
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 68 % a partir de 2-cloro-5-metoxifenilborónico y Preparación de 18d de acuerdo con los procedimientos a partir de la Preparación 43a. [M+H] Calculado para  $C_{22}H_{26}ClNO_4$ , 404; Encontrado, 404.

Preparación 107b: [(4R)-7-(2-cloro-5-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metanamina



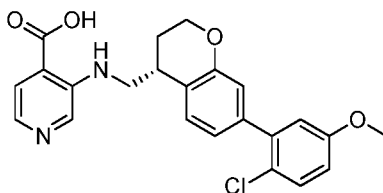
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 79 % a partir de la Preparación 107a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{18}ClNO_2$ , 304; Encontrado, 304.

Preparación 107c: 3-(((4R)-7-(2-cloro-5-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



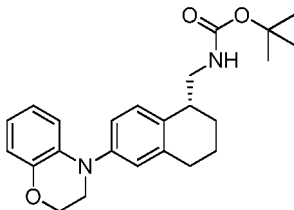
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 48 % a partir de la Preparación 107b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{23}ClN_2O_4$ , 439; Encontrado, 439.

Ejemplo 107: Ácido 3-([(1R)-7-(2-cloro-5-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



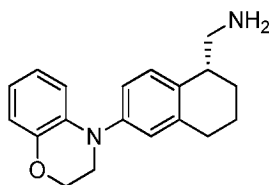
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 84 % a partir de la Preparación 107 C de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-  $d_6$ ):  $\delta$  1,90-1,95 (1H, m), 2,02-2,06 (1H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 3,74-3,79 (4H, m), 4,19-4,28 (2H, 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  $C_{23}H_{21}ClN_2O_4$ , 425; Encontrado, 425.

Preparación 108a: N-([(1R)-6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] metil)carbamato de terc-butilo



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  $C_{24}H_{30}N_2O_3$ , 395; Encontrado, 395.

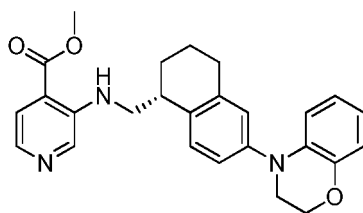
Preparación 108b: [(1R)-6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



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  $C_{19}H_{22}N_2O$ , 295; Encontrado, 295.

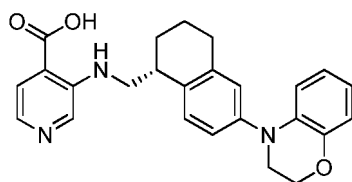
Preparación 108c: 3-([(1R)-6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo





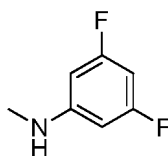
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55 % a partir de la Preparación 108b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{27}N_3O_3$ , 430; Encontrado, 430.

Ejemplo 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



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- $d_6$ ):  $\delta$  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  $C_{25}H_{25}N_3O_3$ , 416; Encontrado, 416.

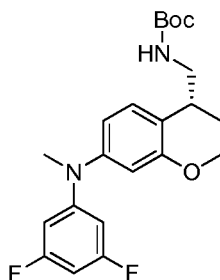
Preparación 109a: 3,5-difluoro-N-metilanilina



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.

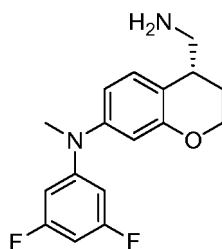
A la solución de  $LiAlH_4$  (3,0 g, 78,9 mmol) en THF seco (50 mL) se le añadió una solución de N-(3,5-difluorofenil)formamida (4,8 g, 30,6 mmol) en THF seco (50 mL) a TA. La mezcla se agitó durante la noche y después se inactivó con la adición de agua (3,0 mL), NaOH acuoso al 10 % (3,0 mL) y agua (9,0 mL). La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron para dar 3,8 g (86 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón pálido.

Preparación 109b: N-(((4R)-7-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)carbamato de terc-butilo



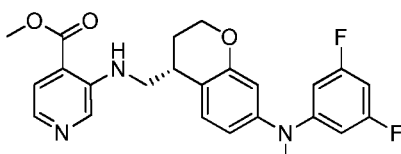
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 74 % a partir de la Preparación 18d y 109a. Preparación de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 6e. [M+H] Calculado para  $C_{22}H_{26}F_2N_2O_3$ , 405; Encontrado 405.

Preparación 109c: (4R)-4-(aminometil)-N-(3,5-difluorofenil)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina



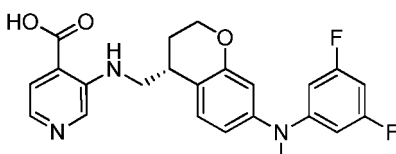
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 94 % a partir de la Preparación 109b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{18}F_2N_2O$ , 305; Encontrado, 305.

Preparación 109d: 3-(((4R)-7-[(3,5-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato



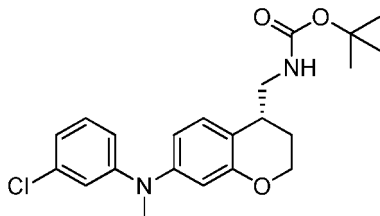
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 38 % a partir de la Preparación 109 C de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{23}F_2N_3O_3$ , 440; Encontrado, 440.

Ejemplo 109: Ácido 3-(((4R)-7-[(3,5-difluorofenil)(metil) amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



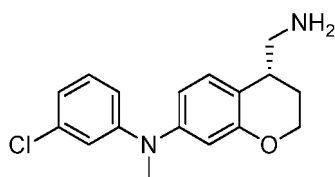
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 86 % a partir de la Preparación 109 C de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-  $d_6$ ):  $\delta$  1,88-1,92 (1H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 3,12-3,18 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,51-3,56 (1H, m), 3,71-3,75 (1H, m), 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  $C_{23}H_{21}F_2N_3O_3$ , 426; Encontrado, 426.

Preparación 110a: N-(((4R)-7-[(3-clorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)carbamato de terc-butilo



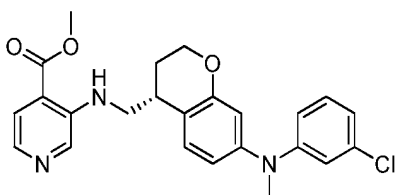
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 37 % a partir de la Preparación 18d y 3-cloro-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para  $C_{22}H_{27}ClN_2O_3$ , 403; Encontrado 403.

Preparación 110b: (4R)-4-(aminometil)-N-(3-clorofenil)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina



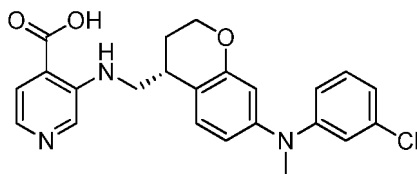
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 79 % a partir de la Preparación 110a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{19}ClN_2O$ , 303; Encontrado, 303.

Preparación 110c: 3-((4R)-7-((3-clorofenil)(metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato



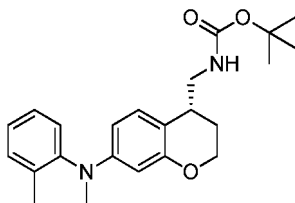
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % a partir de la Preparación 110b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{24}ClN_3O_3$ , 438; Encontrado, 438.

Ejemplo 110: Ácido 3-((4R)-7-((3-clorofenil)(metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



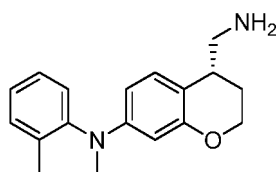
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 82 % a partir de la Preparación 110c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,86-1,90 (1H, m), 1,98-2,02 (1H, m), 3,10-3,14 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,48-3,54 (1H, m), 3,68-3,73 (1H, m), 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  $C_{23}H_{22}ClN_3O_3$ , 424; Encontrado, 424.

Preparación 111a: N-((4R)-7-([metil(2-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)carbamato de terc-butilo



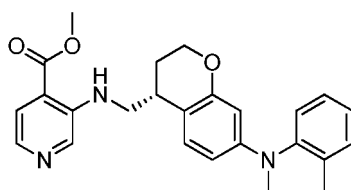
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 27 % a partir de la Preparación 18d y N,2-dimetilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9A. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{30}N_2O_3$ , 383; Encontrado 383.

Preparación 111b: (4R)-4-(aminometil)-N-metil-N-(2-etilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina



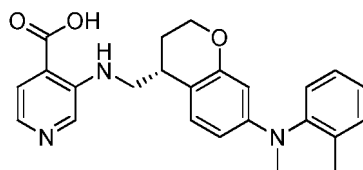
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 96 % a partir de la Preparación 111a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{18}H_{22}N_2O$ , 283; Encontrado, 283.

Preparación 111c: 3-((4R)-7-((2-metilfenil) amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



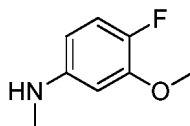
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 11 % a partir de la Preparación 111b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{27}N_3O_3$ , 418; Encontrado, 418.

Ejemplo 111: Ácido 3-((4R)-7-((2-metilfenil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



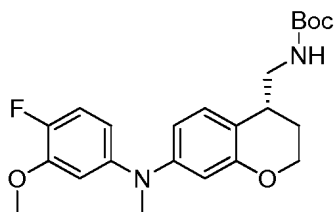
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 58 % a partir de la Preparación 111c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,83-1,93 (1H, m), 1,94-1,96 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,97-3,01 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,37-3,45 (1H, m), 3,58-3,62 (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  $C_{24}H_{25}N_3O_3$ , 404; Encontrado, 404.

Preparación 112a: 4-fluoro-3-metoxi-N-metilanilina



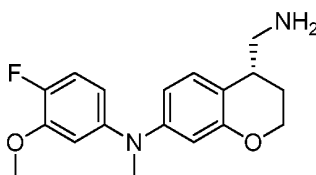
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 75 % a partir de 4-fluoro-3-metoxi-anilina de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 109a.

Preparación 112b: N-((4R)-7-((4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-il) metil)carbamato de terc-butilo



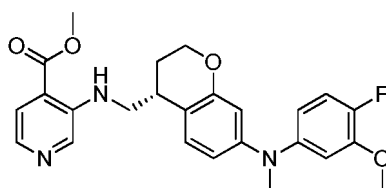
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 49 % a partir de la Preparación 18d y Preparación 112a de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 9a. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{29}FN_2O_4$ , 417; Encontrado 417.

Preparación 112c: (4R)-4-(aminometil)-N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina



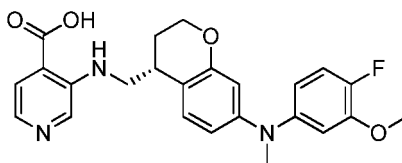
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 94 % a partir de la Preparación 112b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{18}H_{21}FN_2O_2$ , 317 encontrado, 317.

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



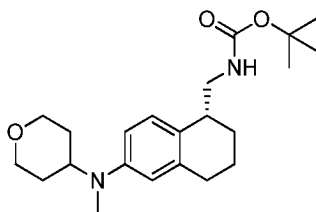
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 66 % a partir de la Preparación 112c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{26}FN_3O_4$ , 450; Encontrado, 450.

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



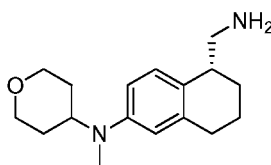
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 78 % a partir de la Preparación 112d de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,82-1,87 (1H, m), 1,91-2,00 (1H, m), 3,03-3,07 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,43-3,50 (1H, m), 3,61-3,68 (1H, m), 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  $C_{24}H_{24}FN_3O_4$ , 438; Encontrado, 438.

Preparación 113a: N-(((1R)-6-[metil(oxan-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)carbamato de terc-butilo



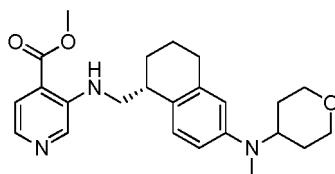
A una solución de la Preparación 6d (400 mg, 1,18 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió N-metiloxan-4-amina (270 mg, 2,36 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (770 mg, 2,36 mmol), BINAP (38 mg, 0,06 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (14 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 100 °C bajo  $\text{N}_2$ . 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  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ , 375; Encontrado, 375.

Preparación 113b: N-[(1R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N-metiloxan-4-amina



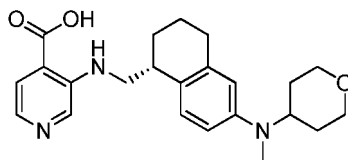
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 99 % a partir de la Preparación 113a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ , 275; Encontrado, 275.

Preparación 113c: 3-([(1R)-6-[metil(oxan-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



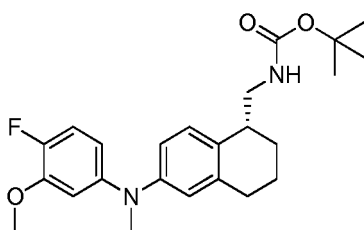
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 26 % a partir de la Preparación 113b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ , 410; Encontrado, 410.

Ejemplo 113: Ácido 3-([(1R)-6-[metil(oxan-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



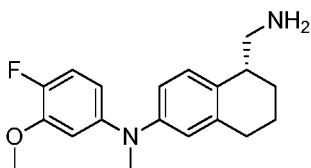
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 10 % a partir de la Preparación 113c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,61-1,68 (3H, m), 1,83-2,06 (6H, m), 2,87-2,94 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,34-3,44 (2H, m), 3,62-3,65 (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  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ , 396; Encontrado, 396.

Preparación 114a: N-([(1R)-6-[(4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)carbamato de terc-butilo



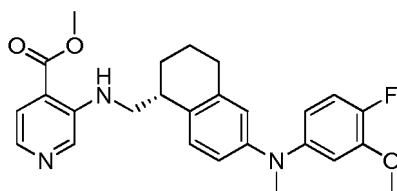
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 41 % a partir de la Preparación 6D y 112a Preparación de acuerdo con el procedimiento general para la preparación 6e. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{31}FN_2O_3$ , 415; Encontrado 415.

Preparación 114b: (5R)-5-(aminometil)-N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



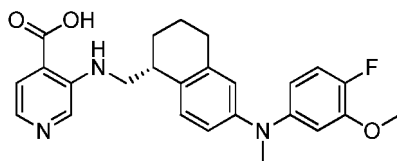
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 85 % a partir de la Preparación 114a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{19}H_{23}FN_2O$ , 315; Encontrado, 315.

Preparación 114c: 3-(((1R)-6-[(4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



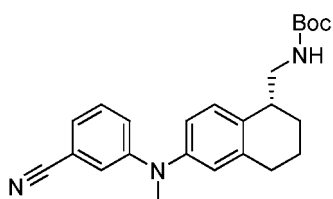
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 62 % a partir de la Preparación 114b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{28}FN_3O_3$ , 450; Encontrado, 450.

Ejemplo 114: Ácido 3-(((1R)-6-[(4-fluoro-3-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



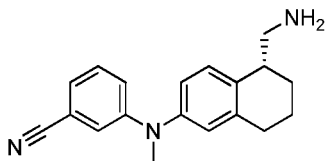
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98 % a partir de la Preparación 114c de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,64-1,84 (4H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,38-3,45 (1H, m), 3,54-3,58 (1H, m), 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  $C_{25}H_{26}FN_3O_3$ , 436; Encontrado, 436.

Preparación 115a: N-[(1R)-6-[(3-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]carbamato de terc-butilo



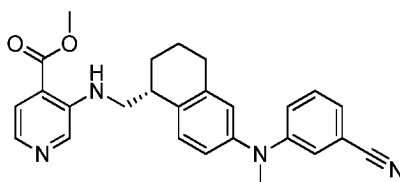
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 36 % a partir de la Preparación 6e y 3-ciano-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9A. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{29}N_3O_2$ , 392; Encontrado 392.

Preparación 115b: 3-(((5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il](metil)amino)benzonitrilo



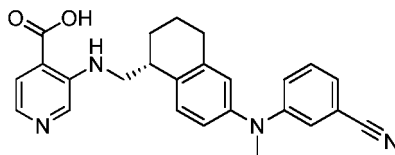
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 97 % a partir de la Preparación 115a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{19}H_{21}N_3$ , 292; Encontrado, 292.

Preparación 115c: 3-(((1R)-6-[(3-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



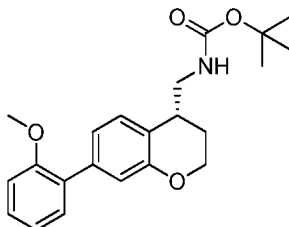
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 69 % a partir de la Preparación 115b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{26}N_4O_2$ , 427; Encontrado, 427.

Ejemplo 115: Ácido 3-(((1R)-6-[(3-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



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- $d_6$ ):  $\delta$  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  $C_{25}H_{24}N_4O_2$ , 413; Encontrado, 413.

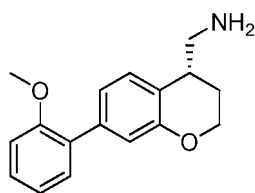
Preparación 116a: N-(((4R)-7-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)carbamato de terc-butilo



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  $C_{22}H_{27}NO_4$ , 370; Encontrado, 370.

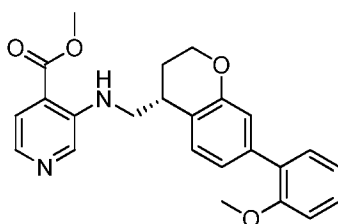
Preparación 116b: [(4R)-7-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metanamina





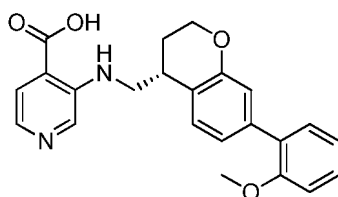
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 116a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{19}NO_2$ , 270; Encontrado, 270.

Preparación 116c: 3-(((4R)-7-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-il)metilamino)piridina-4-carboxilato



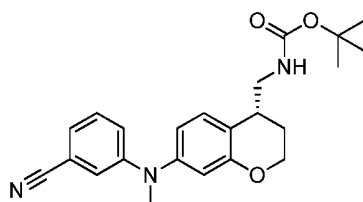
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 57 % a partir de la Preparación 116b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{24}N_2O_4$ , 405; Encontrado, 405.

Ejemplo 116: Ácido 3-(((4R)-7-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-il)metilamino)piridina-4-carboxílico



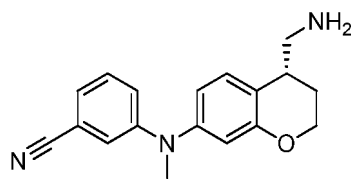
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 75 % a partir de la Preparación 116c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,90-1,93 (1H, m), 2,00-2,05 (1H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,51-3,57 (1H, m), 3,72-3,76 (4H, m), 4,17-4,26 (2H, m), 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  $C_{23}H_{22}N_2O_4$ , 391; Encontrado, 391.

Preparación 117a: N-(((4R)-7-[(3-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-il)metil)carbamato de terc-butilo



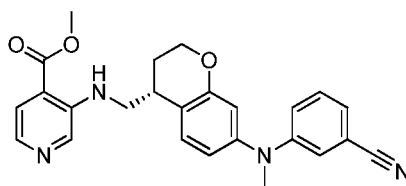
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55 % a partir de la Preparación 18d y 3-ciano-N-metilaniлина de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{27}N_3O_3$ , 394; Encontrado, 394.

Preparación 117b: 3-(((4R)-4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-7-il)(metil)amino)benzonitrilo



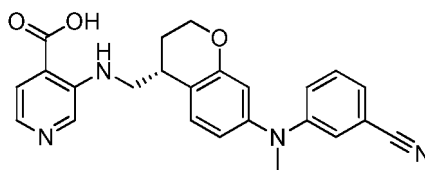
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 117a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{18}H_{19}N_3O$ , 294; Encontrado, 294.

Preparación 117c: 3-(((4R)-7-[(3-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



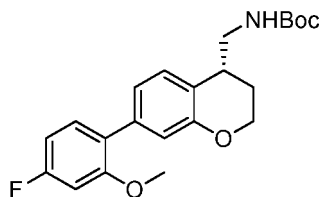
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 56 % a partir de la Preparación 117b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{24}N_4O_3$ , 429; Encontrado, 429.

Ejemplo 117: Ácido 3-(((4R)-7-[(3-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



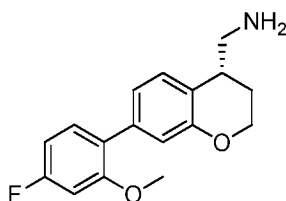
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 85 % a partir de la Preparación 117c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-  $d_6$ ):  $\delta$  1,88-1,98 (1H, m), 1,99-2,03 (1H, m), 3,11-3,15 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,49-3,54 (1H, m), 3,69-3,74 (1H, m), 4,15-4,25 (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  $C_{24}H_{22}N_4O_3$ , 415; Encontrado, 415.

Preparación 118a: N-(((4R)-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il) metil)carbamato de terc-butilo



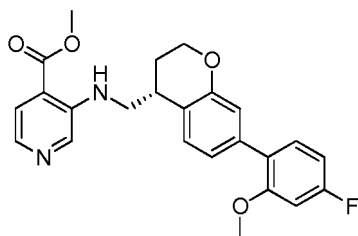
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 60 % de Ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico y la Preparación 18d de acuerdo con los procedimientos a partir de la Preparación 43a. [M+H] Calculado para  $C_{22}H_{26}FNO_4$ , 388; Encontrado, 388. [M+H] Calculado para  $C_{22}H_{26}FNO_4$ , 388; Encontrado, 388.

Preparación 118b: [(4R)-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina



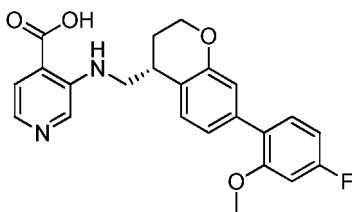
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95 % a partir de la Preparación 118a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{18}FN_2O_4$ , 288; Encontrado, 288.

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



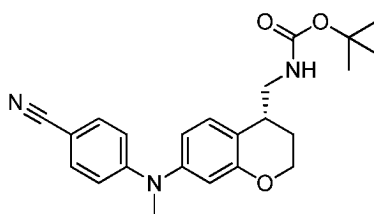
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 63 % a partir de la Preparación 118b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{23}FN_2O_4$ , 423; Encontrado, 423.

20 Ejemplo 118: Ácido 3-(((4R)-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



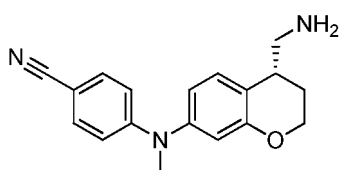
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 67 % a partir de la Preparación 118c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,91-2,03 (2H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,51-3,60 (1H, m), 3,72-3,77 (4H, m), 4,16-4,24 (2H, m), 6,80-6,85 (2H, m), 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  $C_{23}H_{21}FN_2O_4$ , 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



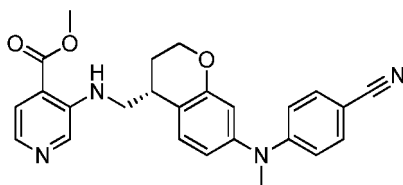
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 57 % a partir de la Preparación 18d y 4-ciano-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{27}N_3O_3$ , 394; Encontrado, 394.

55 Preparación 119b: 4-(((4R)-4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)(metil)amino)benzonitrilo



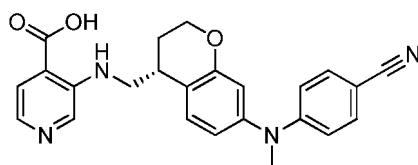
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 119a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{18}H_{19}N_3O$ , 294; Encontrado, 294.

- 5 Preparación 119c: 3-([[(4R)-7-[(4-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo



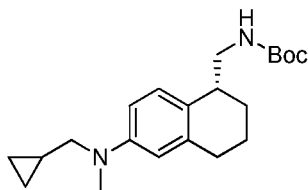
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % a partir de la Preparación 119b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{24}N_4O_3$ , 429; Encontrado, 429.

Ejemplo 119: Ácido 3-([[(4R)-7-[(4-cianofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



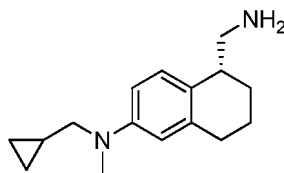
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 88 % a partir de la Preparación 119c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,92-1,94 (1H, m), 2,01-2,04 (1H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,52-3,57 (1H, m), 3,72-3,76 (1H, m), 4,19-4,25 (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  $C_{24}H_{22}N_4O_3$ , 415; Encontrado, 415.

Preparación 120a: N-([[(1R)-6-[(ciclopropilmetil)(metil) amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]carbamato de terc-butilo



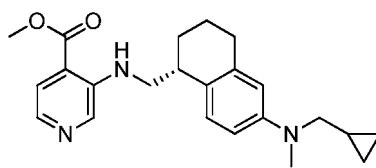
A una solución de la Preparación 6d (0,5 g, 1,47 mmol) en tolueno (10 mL) se le añadió clorhidrato de N-(ciclopropilmetil)-N-metilamina (0,36 g, 2,94 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (28 mg, 0,029 mmol), Xantphos (51 mg, 0,088 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (2,4 g, 7,35 mmol). La mezcla se calentó en un tubo sellado a 130 °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  $C_{21}H_{32}N_2O_2$ , 345; Encontrado, 345.

Preparación 120b: (5R)-5-(aminometil)-N-(ciclopropilmetil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



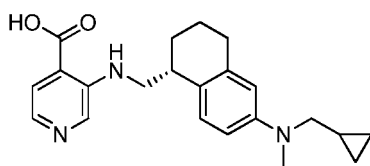
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 120a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{16}H_{24}N_2$ , 245; Encontrado, 245.

Preparación 120c: 3-([[(1R)-6-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo



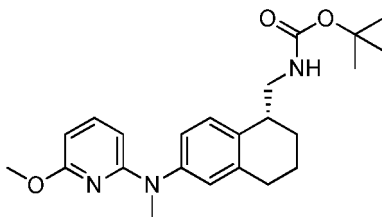
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 38 % a partir de la Preparación 120b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{29}N_3O_2$ , 380; Encontrado, 380.

Ejemplo 120: Ácido 3-((1R)-6-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



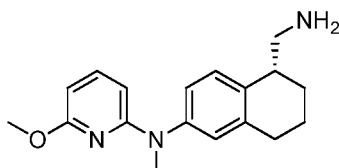
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % a partir de la Preparación 120c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,33-0,37 (2H, m), 0,60-0,65 (2H, m), 0,81-0,88 (1H, m), 1,80-1,87 (1H, m), 1,91-2,05 (3H, m), 2,83-2,98 (2H, m), 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  $C_{22}H_{27}N_3O_2$ , 366; Encontrado, 366.

Preparación 121a: N-((1R)-6-((6-metoxipiridin-2-il)(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metil)carbamato de terc-butilo



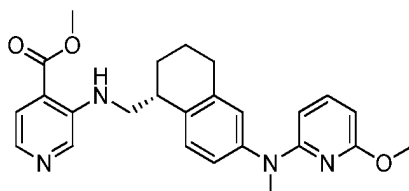
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 58 % a partir de la Preparación 6d y 6-metoxi-N-metilpiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{31}N_3O_3$ , 398; Encontrado, 398.

Preparación 121b: N-((5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-6-metoxi-N-metilpiridina-2-amina



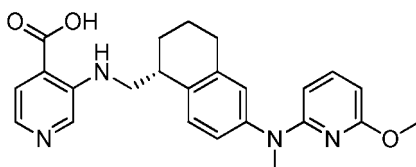
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 121a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{18}H_{23}N_3O$ , 298; Encontrado, 298.

Preparación 121c: 3-((1R)-6-((6-metoxipiridin-2-il)(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



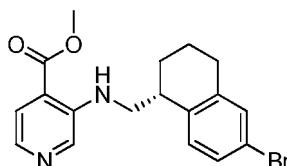
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28 % a partir de la Preparación 121b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{28}N_4O_3$ , 433; Encontrado, 433.

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



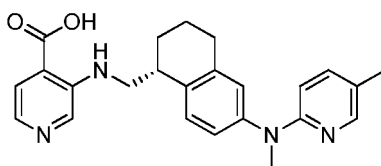
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % a partir de la Preparación 121c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,67-1,87 (4 H, m), 2,70-2,74 (2H, m), 3,07-3,09 (1H, m), 3,34-3,36 (4 H, m), 3,55-3,61 (1H, m), 3,80 (3H, s), 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  $C_{24}H_{26}N_4O_3$ , 419; Encontrado, 419.

20 Preparación 122a: 3-(((1R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



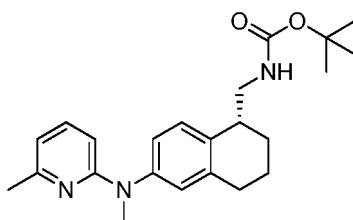
30 A una solución de la Preparación 6c (3,2 g, 13,39 mmol) en tolueno (50 mL) se le añadió 3-bromo-isonicotinato de metilo (3,47 g, 16,07 mmol),  $CS_2CO_3$  (8,73 g, 26,78 mmol), Xantphos (462 mg, 0,8 mmol) y  $Pd_2(dba)_3$  (250 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 120 °C bajo nitrógeno. 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  $C_{18}H_{19}BrN_2O_2$ , 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



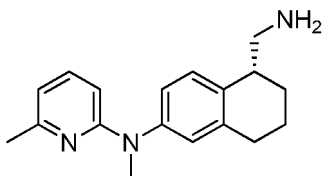
45 A una solución de la Preparación 122a (550 mg, 1,47 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió N,5-dimetilpiridin-2-amina (178 mg, 1,47 mmol), *t*-BuONa (282 mg, 2,94 mmol), JohnPhos (66 mg, 0,22 mmol) y  $Pd_2(dba)_3$  (138 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 110 °C bajo nitrógeno. La mezcla 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,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  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,  $J = 8,1$ Hz), 7,55 (1H, d,  $J = 5,1$ Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz), 7,96 (1H, s), 8,33 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{26}N_4O_2$ , 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



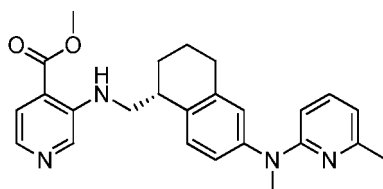
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 30 % a partir de la Preparación 6d y N, 6-dimetilpiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{31}N_3O_2$ , 382; Encontrado, 382.

Preparación 123b: N-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N, 6-dimetilpiridin-2-amina



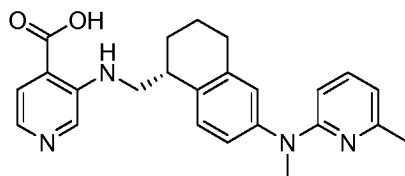
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 123a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{18}H_{23}N_3$ , 282; Encontrado, 282.

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



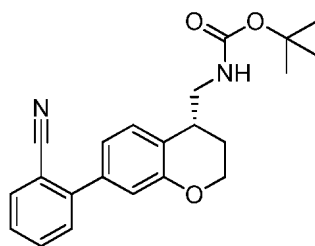
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 56 % a partir de la Preparación 123b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{28}N_4O_2$ , 417; Encontrado, 417.

Ejemplo 123: Ácido 3-([[(1R)-6-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



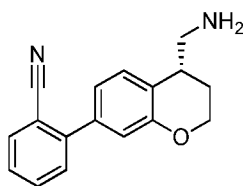
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 35 % a partir de la Preparación 123c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,67-1,70 (1H, m), 1,82-1,84 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,70-2,74 (2H, m), 3,07-3,09 (1H, m), 3,34-3,36 (4H, m), 3,53-3,58 (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  $C_{24}H_{26}N_4O_2$ , 403; Encontrado, 403.

Preparación 124a: N-[(4R)-7-(2-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil]carbamato de terc-butilo



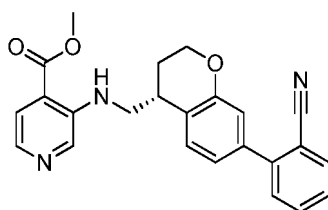
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 29 % a partir de la Preparación 18d y Ácido 2-cianofenilborónico de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 43a. [M+H] Calculado para  $C_{22}H_{24}N_2O_3$ , 365; Encontrado, 365.

Preparación 124b: 2-[(4R)-4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-7-il]benzonitrilo



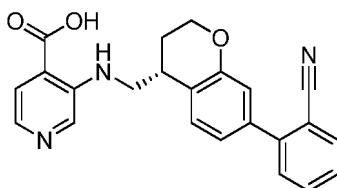
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 124a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{16}N_2O$ , 265; Encontrado, 265.

Preparación 124c: 3-((4R)-7-(2-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo



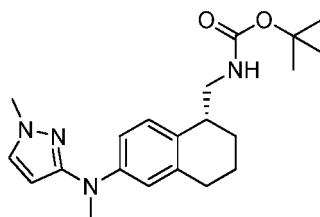
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 24 % a partir de la Preparación 124b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{21}N_3O_3$ , 400; Encontrado, 400.

Ejemplo 124: Ácido 3-((4R)-7-(2-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico



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- $d_6$ ):  $\delta$ 1,92-2,06 (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  $C_{23}H_{19}N_3O_3$ , 386; Encontrado, 386.

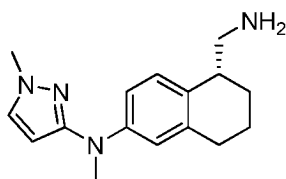
Preparación 125a: N-((1R)-6-[metil(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]carbamato de terc-butilo



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  $C_{21}H_{30}N_4O_2$ , 371; Encontrado, 371.

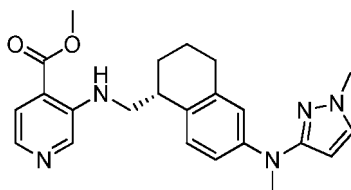
Preparación 125b: N-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N,1-dimetil-1H-pirazol-3-amina





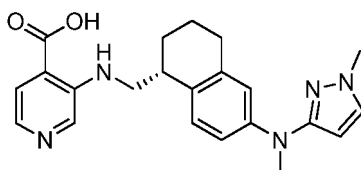
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 125a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{16}H_{22}N_4$ , 271; Encontrado, 271.

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



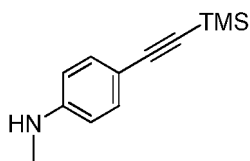
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 24 % a partir de la Preparación 125b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{27}N_5O_2$ , 406; Encontrado, 406.

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



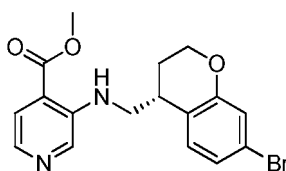
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 125c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,62-1,82 (4H, m), 2,64-2,71 (2H, m), 3,00-3,05 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,37-3,44 (1H, m), 3,52-3,58 (1H, m), 3,72 (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  $C_{22}H_{25}N_5O_2$ , 392; Encontrado, 392.

Preparación 126a: N-metil-4-[2-(trimetilsilil)etnil]anilina



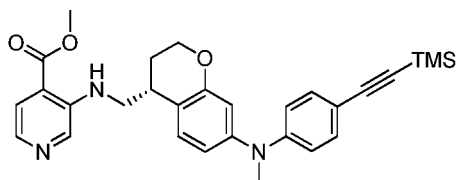
A una suspensión de 4-bromo-N-metilanilina (500 mg, 2,7 mmol), trimetilsilil acetileno (527 mg, 5,4 mmol), CuI (92 mg, 0,5 mmol) y  $PPh_3$  (233 mg, 0,9 mmol) en TEA (20 mL) se añadió  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (94 mg, 0,1 mmol) a TA bajo  $N_2$ . La reacción se agitó a reflujo durante la noche. La reacción 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  $C_{12}H_{17}NSi$ , 204; Encontrado, 204.

Preparación 126b: 3-(((4R)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



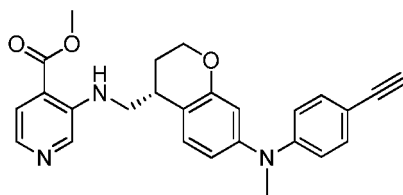
El compuesto del título se preparó a partir de la Preparación 18c y 3-bromo-isonicotinato de metilo según el esquema de procedimiento general para la Preparación 122a. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{17}BrN_2O_3$ , 377, 379; Encontrado, 377, 379.

Preparación 126c: 3-(((4R)-7-[metil(4-[2-(trimetilsilil)etil]fenil)]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



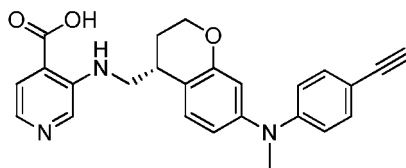
A una suspensión a partir de la Preparación 126b (100 mg, 0,27 mmol), N-metil-4-[2-(trimetilsilil)etil]anilina (54 mg, 0,27 mmol), Xantphos (23 mg, 0,04 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (123 mg, 0,38 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió  $Pd_2dba_3$  (12 mg, 0,01 mmol) a TA bajo  $N_2$ . La reacción se agitó a 110 °C durante la noche. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía 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  $C_{29}H_{33}N_3O_3Si$ , 500; Encontrado, 500.

Preparación 126d: 3-(((4R)-7-[4-etilfenil](metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



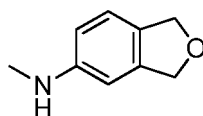
A una solución de la Preparación 126c (50 mg, 0,10 mmol) en THF (5 mL) se le añadió TBAF (0,20 ml, 1,0 M en THF, 0,20 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 h. La solución se concentró y se secó al vacío. Este material se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{25}N_3O_3$ , 428; Encontrado, 428.

Ejemplo 126: Ácido 3-(((4R)-7-[4-etilfenil](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- $d_6$ ):  $\delta$  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, 8,1 Hz), 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,  $J$  = 5,1 Hz), 8,40 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{23}N_3O_3$ , 414; Encontrado, 414.

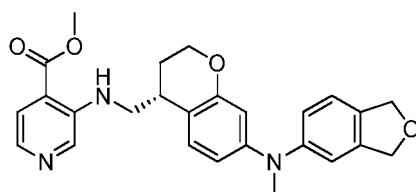
Preparación 127a: N-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-amina



Se añadió 1,3-dihidro-2-benzofuran-5-amina (300 mg, 2,2 mmol) a HCOOH (10 mL) y la reacción se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró, se basificó a pH=8 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturada y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar 250 mg (69 %) de N-(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)formamida como un aceite amarillo.

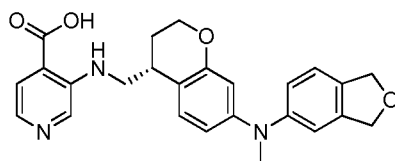
A una solución de N-(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)formamida (250 mg, 1,5 mmol) en THF (20 mL) se añadió LAH (1,9 mL, 2,4 M en THF, 4,6 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 2 h. La solución se diluyó con agua (0,5 mL) y EtOAc (30 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 220 mg (96 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO, 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



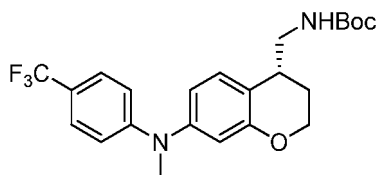
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 40 % a partir de la Preparación 126b y N-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-amina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 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



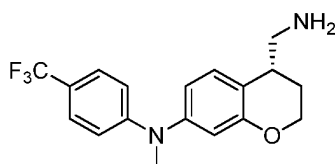
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 127b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,84-1,87 (1H, m), 1,96-1,99 (1H, m), 3,04-3,08 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,44-3,50 (1H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 432; Encontrado, 432.

Preparación 128a: N-(((4R)-7-{metil[4-(trifluorometil)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)carbamato de terc-butilo



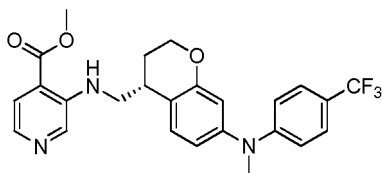
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 23 % a partir de la Preparación 18d y N-metil-4-(trifluorometil)anilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 9a. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 437; Encontrado, 437.

Preparación 128b: (4R)-4-(aminometil)-N-metil-N-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina



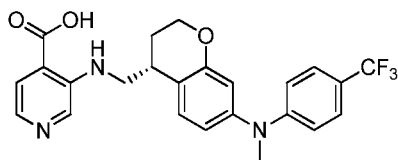
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95 % a partir de la Preparación 128a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{18}H_{19}F_3N_2O$ , 337; Encontrado, 337.

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



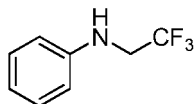
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 60 % a partir de la Preparación 128b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{24}F_3N_3O_3$ , 472; Encontrado, 472.

Preparación 128: Ácido 3-([[(4R)-7-{metil[4-(trifluorometil)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



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- $d_6$ ):  $\delta$  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  $C_{24}H_{22}F_3N_3O_3$ , 458; Encontrado, 458.

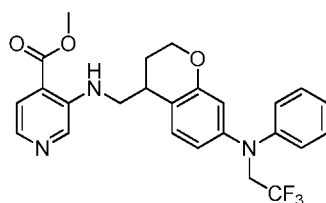
Preparación 129a: N-(2,2,2-trifluoroetil)anilina



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 ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró para dar 17,7 g (87 %) de 2,2,2-trifluoro-N-fenilacetamida como un sólido blanco.

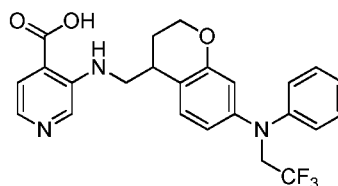
A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-fenilacetamida (5,0 g, 26 mmol) en THF (10 mL) se añadió  $BH_3$  en THF (130 mL, 130 mmol, 1,0 M). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y metanol, se concentró para eliminar la mayor parte del THF y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron para dar 4,17 g (92 %) del compuesto del título como un aceite incoloro.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  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).

Preparación 129b: 3-([[(7-[fenil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo



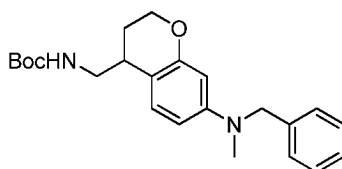
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 4 % a partir de la Preparación 14c y la Preparación 129a de acuerdo con el procedimiento general a partir de la Preparación 15a. [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{26}F_3N_3O_3$ , 472; Encontrado, 472.

Ejemplo 129: Ácido 3-([(7-[fenil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico



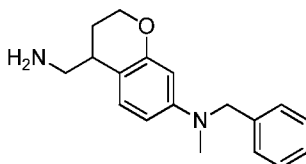
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 44 % a partir de la Preparación 129b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ):  $\delta$  1,90-1,95 (1H, m), 2,05-2,11 (1H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,58-3,63 (1H, m), 4,06-4,14 (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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ , 458; Encontrado, 458.

Preparación 130a: N-([(7-[bencil(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil]carbamato de terc-butilo



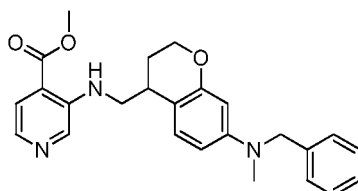
A una solución de N-[(7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil]carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,46 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió N-metilbencilamina (212 mg, 1,75 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (950 mg, 2,92 mmol), BINAP (44 mg, 0,07 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (16 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a  $100^\circ\text{C}$  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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ , 383; Encontrado, 383.

Preparación 130b: 4-(aminometil)-N-bencil-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina



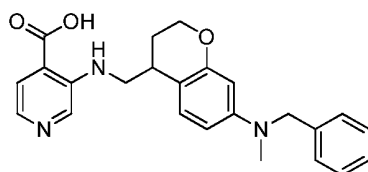
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 97 % a partir de la Preparación 130a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ , 283; Encontrado, 283.

Preparación 130c: 3-([(1R)-6-[bencil(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo



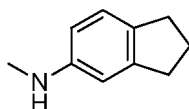
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 4 % a partir de la Preparación 130b de acuerdo con el procedimiento general a partir de la Preparación 1e.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ , 418; Encontrado, 418.

Ejemplo 130: Ácido 3-([(1R)-6-[bencil(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



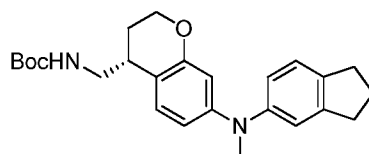
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 76 % a partir de la Preparación 130c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ):  $\delta$  1,84-1,93 (1H, m), 2,00-2,09 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,10-3,15 (1H, m), 3,44-3,50 (1H, m), 3,57-3,62 (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  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ , 404; Encontrado, 404.

Preparación 131a: N-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina



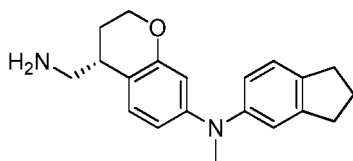
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 16 % de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$ , 148; Encontrado, 148.

Preparación 131b: N-([(4R)-7-[(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)carbamato de terc-butilo



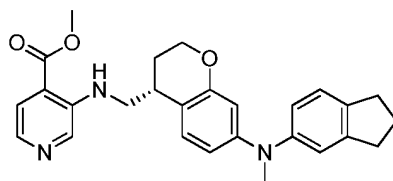
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 73 % a partir de la Preparación 18d y la Preparación 131a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ , 409; Encontrado, 409.

Preparación 131c: (4R)-4-(aminometil)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7- amina



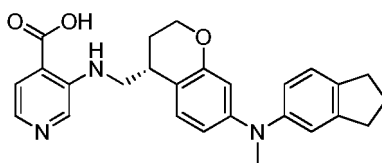
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98 % a partir de la Preparación 131b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ , 309; Encontrado, 309.

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



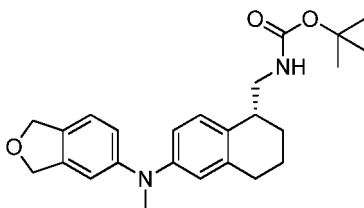
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 51 % a partir de la Preparación 131c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ , 444; Encontrado, 444.

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



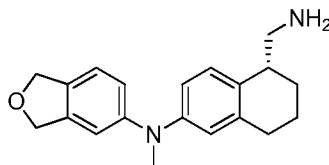
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 24 % a partir de la Preparación 131d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,84-1,85 (1H, m), 1,95-2,05 (3H, m), 2,79-2,83 (4H, m), 3,03-3,05 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,43-3,48 (1H, 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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ , 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



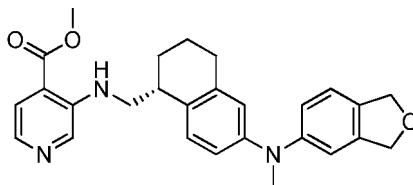
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 48 % a partir de la Preparación 18d y la Preparación 127a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ , 409; Encontrado, 409.

Preparación 132b: N-((5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-N-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-amina



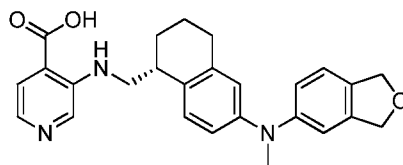
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 132a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ , 309; Encontrado, 309.

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



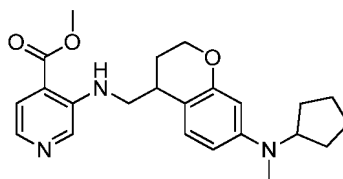
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 60 % a partir de la Preparación 132b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ , 444; Encontrado, 444.

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



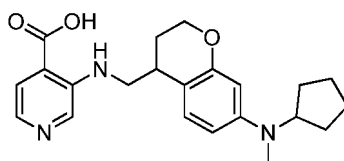
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 84 % a partir de la Preparación 132c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,65-1,84 (4H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,40-3,46 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, 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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ , 430; Encontrado, 430.

Preparación 133a: 3-((1R)-6-((ciclopentil(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



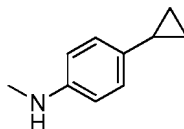
A una suspensión a partir de la Preparación 14a (300 mg, 0,80 mmol), N-metilciclopentanamina (87 mg, 0,88 mmol), Xantphos (69 mg, 0,12 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (365 mg, 1,12 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (37 mg, 0,04 mmol) a TA bajo  $\text{N}_2$ . La reacción se agitó a 110 °C durante la noche. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar 20 mg (6 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_3$ , 396; Encontrado, 396.

Ejemplo 133: Ácido 3-((1R)-6-((ciclopentil(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



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.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_3$ , 382; Encontrado, 382.

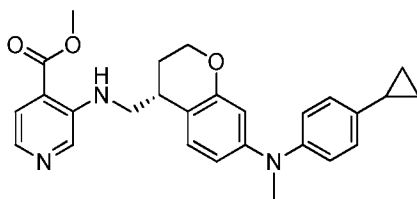
Preparación 134a: 4-ciclopropil-N-metilanilina



A una suspensión de 4-bromo-N-metilanilina (500 mg, 2,69 mmol), Ácido ciclopropilborónico (462 mg, 5,38 mmol),  $(\text{ciclohexil})_3\text{P}^+\text{HBF}_4$  (99 mg, 0,27 mmol) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,0 g, 9,4 mmol) en tolueno (20 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (36 mg, 0,16 mmol) a TA bajo  $\text{N}_2$ . 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 = 10:1) para dar 268 mg (68 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}$ , 148; Encontrado, 148.

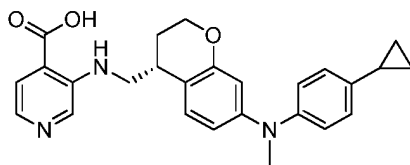
Preparación 134b: 3-(((4R)-7-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo





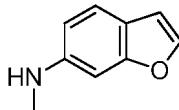
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 4 % a partir de la Preparación 126b y 4-ciclopropil-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{29}N_3O_3$ , 444; Encontrado, 444.

Ejemplo 134: Ácido 3-(((4R)-7-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



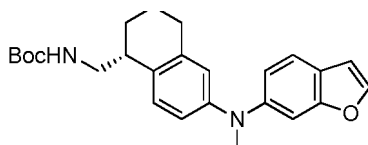
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28 % a partir de la Preparación 134b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,60-0,63 (2H, m), 0,88-0,92 (2H, m), 1,85-1,89 (3H, m), 3,03-3,05 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,45-3,48 (1H, m), 3,62-3,66 (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  $C_{26}H_{27}N_3O_3$ , 430; Encontrado, 430.

Preparación 135a: N-metil-1-benzofuran-6-amina



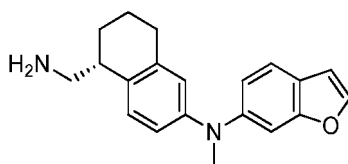
Una mezcla de 6-bromo-1-benzofurano (1,0 g, 5,1 mmol), metilamina (2N, 25 mL, 50 mmol), CuI (1,16 g, 6,1 mmol) y KOAc (1,25 g, 12,7 mmol) en DMF (10 mL) se agitó durante la noche a 100 °C bajo nitrógeno en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con hidróxido de amonio acuoso y se extrajo 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  $C_9H_9NO$ , 148; Encontrado, 148.

Preparación 135b: N-[(1R)-6-[(1-benzofuran-6-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]carbamato de terc-butilo



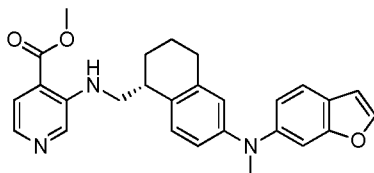
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 61 % a partir de la Preparación 6d y la Preparación 135a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{30}N_2O$ , 407; Encontrado, 407.

Preparación 135c: N-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N-metil-1-benzofuran-6-amina



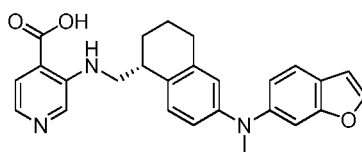
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95 % a partir de la Preparación 135b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O, 307; Encontrado, 307.

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



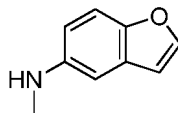
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % a partir de la Preparación 135c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 442; Encontrado, 442.

Ejemplo 135: Ácido 3-(((1R)-6-[(1-benzofuran-6-il)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



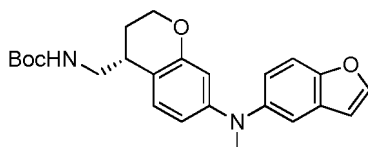
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 43 % a partir de la Preparación 135d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 1,73-1,96 (4H, m), 2,69-2,76 (2H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,36-3,60 (2H, m), 6,10 (1H, s), 6,73-6,79 (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 C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 428; Encontrado, 428.

Preparación 136a: N-metil-1-benzofuran-5-amina



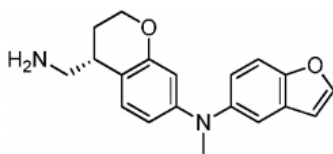
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 76 % de 1-benzofuran-5-amina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO, 148; Encontrado, 148.

Preparación 136b: N-(((4R)-7-[(1-benzofuran-5-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)carbamato de terc-butilo



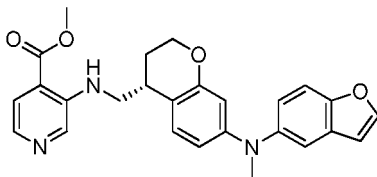
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 14 % a partir de la Preparación 18d y la Preparación 136a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 409; Encontrado, 409.

Preparación 136c: (4R)-4-(aminometil)-N-(1-benzofuran-5-il)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-amina



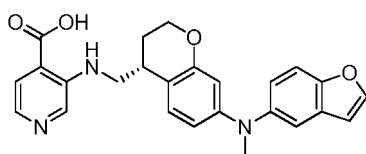
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 75 % a partir de la Preparación 136b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{19}H_{20}N_2O_2$ , 309; Encontrado, 309.

Preparación 136d: 3-(((4R)-7-((1-benzofuran-5-yl)(methyl)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



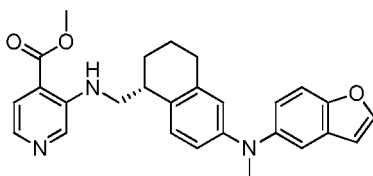
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 53 % a partir de la Preparación 136c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{25}N_3O_4$ , 444; Encontrado, 444.

Ejemplo 136: Ácido 3-(((4R)-7-((1-benzofuran-5-yl)(methyl)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



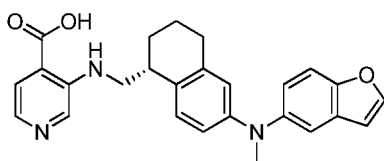
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % a partir de la Preparación 136d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $MeOD-d_4$ ):  $\delta$  1,83-1,88 (1H, m), 1,99-2,09 (1H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,41-3,47 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 4,02-4,14 (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  $C_{25}H_{23}N_3O_4$ , 430; Encontrado, 430.

Preparación 137a: 3-(((1R)-6-((1-benzofuran-5-yl)(methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



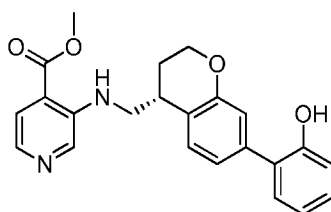
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 15 % a partir de la Preparación 122a y la Preparación 136a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{27}N_3O_3$ , 442; Encontrado, 442.

Ejemplo 137: Ácido 3-(((1R)-6-((1-benzofuran-5-yl)(methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



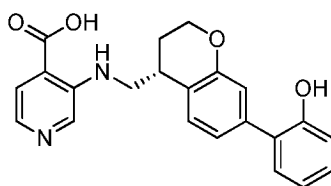
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 23 % a partir de la Preparación 137a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): □□1,76-1,79 (1H, m), 1,86-2,06 (3H, m), 2,70-2,75 (2H, m), 3,13-3,17 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,51-3,63 (2H, m), 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<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 428; Encontrado, 428.

Preparación 138a: 3-(((4R)-7-(2-hidroxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



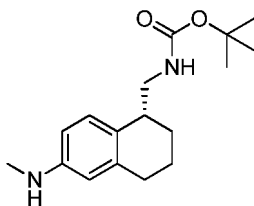
A una solución de la Preparación 126b (180 mg, 0,48 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió Ácido 2-hidroxifenilborónico (80 mg, 0,57 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (133 mg, 0,96 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (58 mg, 0,05 mmol). La mezcla se agitó a 105 °C durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar 147 mg (79 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 391; Encontrado, 391.

Ejemplo 138: Ácido 3-(((4R)-7-(2-hidroxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



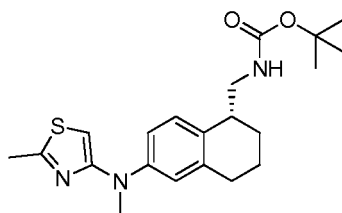
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 40 % a partir de la Preparación 138a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): □□1,92-1,93 (1H, m), 1,98-2,03 (1H, m), 3,14-3,17 (1H, m), 3,50-3,56 (1H, m), 3,71-3,75 (1H, m), 4,17-4,23 (2H, 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<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 377; Encontrado, 377.

Preparación 139a: N-(((1R)-6-(metilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)carbamato de terc-butilo



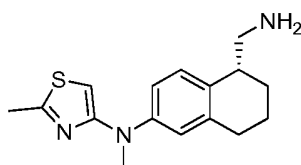
La preparación 6d (300 mg, 0,88 mmol), CuI (201 mg, 1,06 mmol), KOAc (216 mg, 2,2 mmol) y CuOAc (176 mg, 0,88 mmol) se combinaron en DMF (3 mL) en un tubo de microondas. Se añadió metilamina (0,7 ml, 40 % en agua, 8,8 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C en el microondas durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) 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<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 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



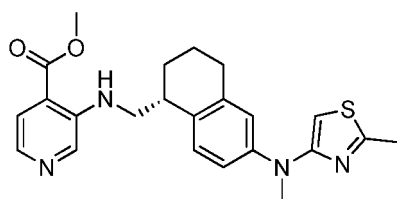
A una suspensión a partir de la Preparación 139a (200 mg, 0,69 mmol), 4-bromo-2-metil-1,3-tiazol (184 mg, 1,03 mmol), Xantphos (60 mg, 0,10 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (315 mg, 0,97 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (32 mg, 0,04 mmol) a TA bajo  $\text{N}_2$ . La reacción 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 = 3:1) para dar 60 mg (23 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , 388; Encontrado, 388.

Preparación 139c: N-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-il]-N,2-dimetil-1,3-tiazol-4-amina



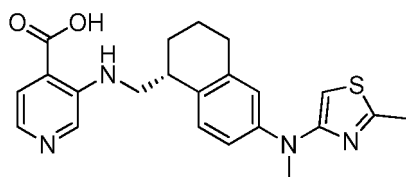
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 136b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}$ , 288; Encontrado, 288.

Preparación 139d: 3-(1[(1R)-6-[metil(2-metil-1,3-tiazol-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



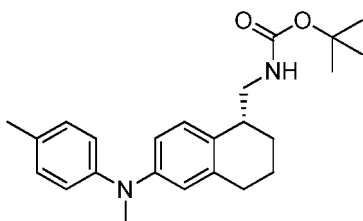
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 23 % a partir de la Preparación 139c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , 423; Encontrado, 423.

Ejemplo 139: Ácido 3-([(1R)-6-[metil(2-metil-1,3-tiazol-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



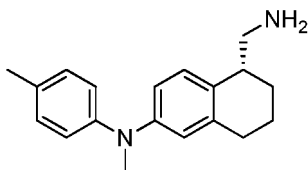
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 63 % a partir de la Preparación 139d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,65-1,69 (1H, m), 1,81-1,85 (3H, m), 2,57 (3H, s), 2,67-2,70 (2H, m), 3,05-3,07 (1H, m), 3,25 (3H, 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  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , 409; Encontrado, 409.

Preparación 140a: N-[(1R)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il]metil)carbamato de terc-butilo



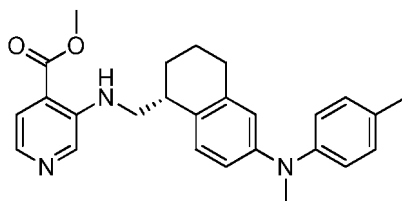
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 38 % a partir de la Preparación 6d y N,4-dimetilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 381; Encontrado, 381.

Preparación 140b: (5R)-5-(aminometil)-N-metil-N-(4-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



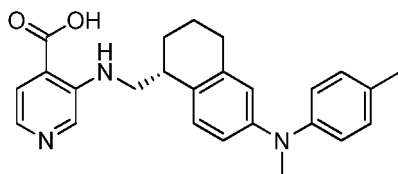
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 140a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>, 281; Encontrado, 281.

Preparación 140c: 3-(((1R)-6-[metil(4-metilfenil) amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



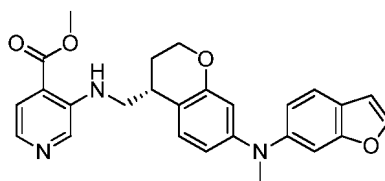
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 76 % a partir de la Preparación 140b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 416; Encontrado, 416.

Ejemplo 140: Ácido 3-(((1R)-6-[metil(4-metilfenil) amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



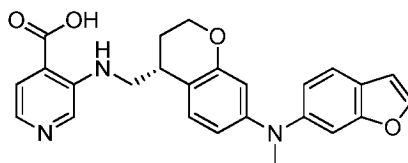
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98 % a partir de la Preparación 140c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,63-1,81 (4H, m), 2,24 (3H, s), 2,64-2,65 (2H, m), 2,99-3,05 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,38-3,42 (1H, m), 3,53-3,59 (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* = 8,1 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,34 (1H, s). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 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



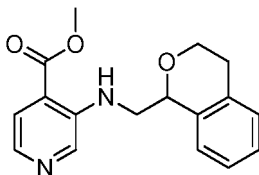
A una solución de la Preparación 135a (250 mg, 1,71 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió la Preparación 126b (536 mg, 1,42 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (926 mg, 2,84 mmol), BINAP (44 mg, 0,07 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (16 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 120 °C bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar 160 mg (25 %) del compuesto del título como un sólido blanco. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ , 444; Encontrado, 444.

Ejemplo 141: Ácido 3-([[(4R)-7-[(1-benzofuran-6-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



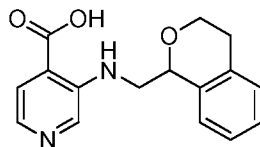
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 40 % a partir de la Preparación 141a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,83-1,87 (1H, m), 1,96-2,00 (1H, m), 3,05-3,08 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,46-3,51 (1H, m), 3,64-3,69 (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  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ , 430; Encontrado, 430.

Preparación 142a: 3-[(3,4-dihidro-1H-2-benzopirán-1-ilmetil)amino]piridina-4-carboxilato de metilo



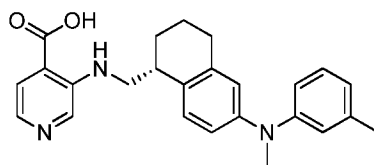
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 70 % de 3,4-dihidro-1H-2-benzopirán-1-ilmetanamina de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,72-2,78 (1H, m), 3,00-3,09 (1H, m), 3,53-3,60 (1H, m), 3,78-3,87 (5H, m), 4,18-4,24 (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  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ , 299; Encontrado, 299.

Ejemplo 142: Ácido 3-[(3,4-dihidro-1H-2-benzopirán-1-ilmetil)amino]piridina-4-carboxílico



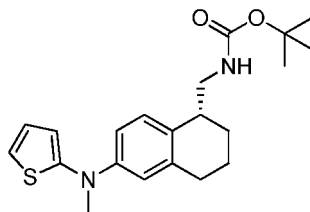
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 53 % a partir de la Preparación 142a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2,69-2,74 (1H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 3,54-3,60 (1H, m), 3,71-3,85 (2H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 4,98 (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  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ , 285; Encontrado, 285.

Ejemplo 143: Ácido 3-([[(1R)-6-[metil(3-metilfenil) amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



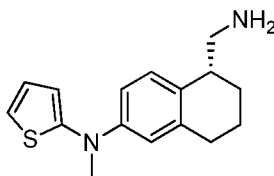
A una solución de la Preparación 122a (374 mg, 1,0 mmol) en tolueno (10 mL) se le añadió N,3-dimetilanilina (242 mg, 2,0 mmol), *t*-BuONa (192 mg, 2,0 mmol), JohnPhos (45 mg, 0,15 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (92 mg, 0,1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h bajo N<sub>2</sub>. 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). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 402; Encontrado, 402.

Preparación 144a: N-([1R]-6-[metil (tiofen-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil}carbamato de terc-butilo



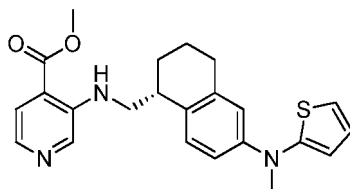
A una suspensión a partir de la Preparación 139a (50 mg, 0,17 mmol), 2-bromotiofeno (56 mg, 0,34 mmol), JohnPhos (8 mg, 0,03 mmol) y *t*-BuONa (33 mg, 0,34 mmol) en tolueno (10 mL) Se añadió Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (16 mg, 0,02 mmol) a TA bajo N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a reflujo durante 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 373; Encontrado, 373.

Preparación 144b: N-([5R]-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-N-metiltiofen-2-amina



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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S, 273; Encontrado, 273.

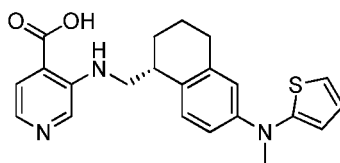
Preparación 144c: 3-([1R]-6-[metil(tiofen-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 22 % a partir de la Preparación 144b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 408; Encontrado, 408.

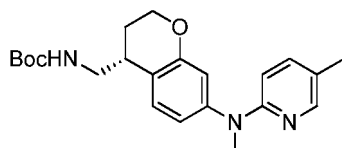
Ejemplo 144: Ácido 3-([1R]-6-[metil(tiofen-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil}amino)piridina-4-carboxílico





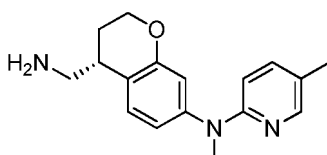
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 53 % a partir de la Preparación 144c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,59-1,64 (1H, m), 1,76-1,84 (3H, m), 2,65-2,69 (2H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,41-3,43 (1H, 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,  $J = 3,9, 5,1$ Hz), 7,03 (1H, dd,  $J = 0,6, 5,1$ Hz), 7,19 (1H, d,  $J = 8,1$ Hz), 7,55 (1H, d,  $J = 4,2$  Hz), 7,83 (1H, d,  $J = 4,5$  Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , 394; Encontrado, 394.

Preparación 145a: N-(((4R)-7-[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)carbamato de terc-butilo



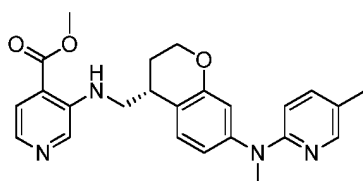
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 9 % a partir de la Preparación 18d y N,5-dimetilpiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ , 384; Encontrado, 384.

Preparación 145b: N-[(4R)-4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-7-il]-N, 5-dimetilpiridin-2-amina



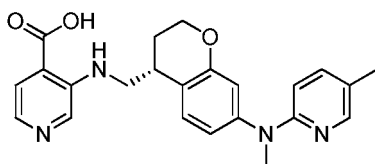
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 145a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ , 284; Encontrado, 284.

Preparación 145c: 3-(((4R)-7-[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ , 419; Encontrado, 419.

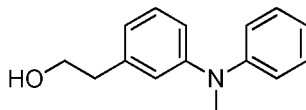
Ejemplo 145: Ácido 3-(((4R)-7-[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



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.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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),

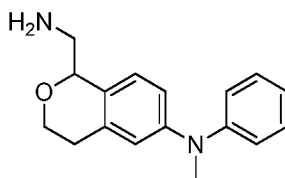
6,63 (1H, s), 6,72 (1H, d,  $J = 8,1\text{ Hz}$ ), 7,26-7,32 (2H, m), 7,56 (1H, d,  $J = 5,1\text{ Hz}$ ), 7,84 (1H, d,  $J = 6,9\text{ Hz}$ ), 7,98 (1H, s), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ , 405; Encontrado, 405.

Preparación 146a: 2-{3-[metil(fenil)amino]fenil}etan-1-ol



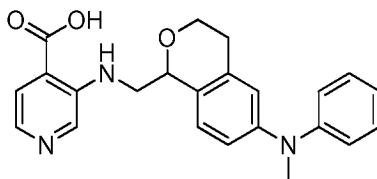
1-Bromo-3-[2-(terc-butildimetilsililo)etil]benceno (2,5 g, 7,96 mmol), N-metilanilina (1,02 g, 9,55 mmol),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (364 mg, 0,4 mmol), Xantphos (691 mg, 1,19 mmol) y NaOtBu (727 mg, 9,55 mmol) se combinaron en tolueno (12 mL) y la reacción se calentó a  $100^\circ\text{C}$  en el microondas durante 90 min. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) 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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,53 (1H, br s), 2,81 (2H, t,  $J = 6,5\text{ Hz}$ ), 3,31 (3H, s), 3,83 (2H, t,  $J = 6,5\text{ Hz}$ ), 6,81 (1H, d,  $J = 7,4\text{ Hz}$ ), 6,86-6,89 (2H, m), 6,97 (1H, t,  $J = 7,3\text{ Hz}$ ), 7,04 (d, 2H,  $J = 7,8\text{ Hz}$ ), 7,18-7,29 (3H, m). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$ , 228; Encontrado, 228.

Preparación 146b: 1-(aminometil)-N-metil-N-fenil-3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-amina



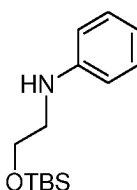
Se agitó 2-{3-[metil(fenil)amino]fenil}etan-1-ol (1,0 g, 4,4 mmol) en HCl 4 N/dioxano (8 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió acetal dietílico de aminoacetaldehído (880 mg, 6,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a  $108^\circ\text{C}$  en el microondas durante 1 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  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ , 269; Encontrado, 269.

Ejemplo 146: Ácido 3-[(6-[metil(fenil)amino]-3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-1-il)metil]amino]piridina-4-carboxílico



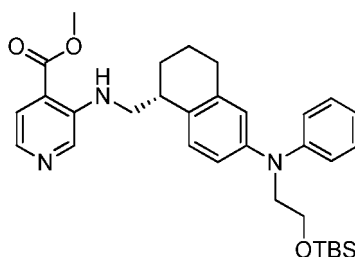
Se combinaron Ácido 3-fluoroisonicotínico (79 mg, 0,56 mmol), la Preparación 146b (150 mg, 0,56 mmol) y DIEA (0,098 mL, 0,56 mmol) en DMA (4 mL) y se calentaron a  $168^\circ\text{C}$  en el microondas durante 1 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante *prep*-HPLC para dar 18 mg (8 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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,  $J = 4,8\text{ Hz}$ ), 7,74 (1H, br s), 7,81 (1H, d,  $J = 4,8\text{ Hz}$ ), 8,36 (1H, s), 13,25 (1H, br s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ , 390; Encontrado, 390.

Preparación 147a: N-{2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil}anilina



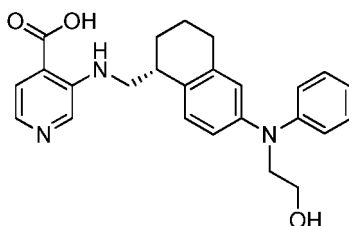
A una solución de 2-(fenilamino)etan-1-ol (2,0 g, 14,6 mmol) e imidazol (2,9 g, 43,7 mmol) en DCM (20 mL) se añadió TBSCl (2,6 g, 16,0 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL 3 3). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 40:1) dio 3,0 g (82 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

Preparación 147b: 3-([[(1R)-6-([2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil)(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo



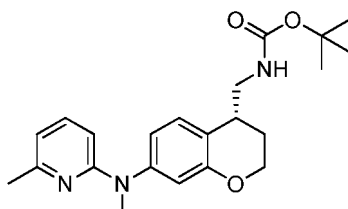
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28 % a partir de la Preparación 122a y N-{2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil}anilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si, 546; Encontrado, 546.

Ejemplo 147: Ácido 3-([[(1R)-6-([2-hidroxietil)(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



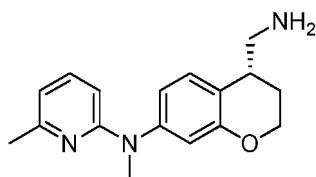
A una solución de la Preparación 147b (80 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se añadió TBAF (0,29 ml, 1,0 M en THF, 0,29 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió H<sub>2</sub>O (5 mL) y LiOH·H<sub>2</sub>O (13 mg, 0,30 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h. 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. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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 C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 418; Encontrado, 418.

Preparación 148a: N-([[(4R)-7-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil]carbamato de terc-butilo



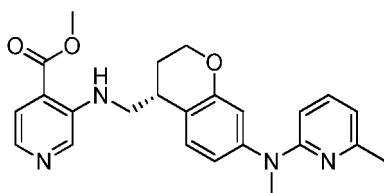
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 27 % a partir de la Preparación 18d y N,6-dimetilpiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 6e. [M+H] Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 384; Encontrado, 384.

Preparación 148b: N-([[(4R)-4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-7-il]-N,6-dimetilpiridin-2-amina



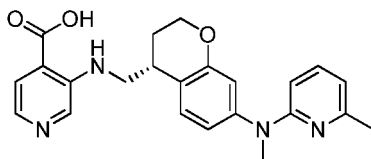
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 148a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{21}N_3O$ , 284; Encontrado, 284.

Preparación 148c: 3-(((4R)-7-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



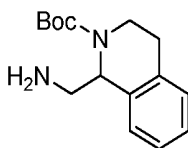
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 77 % a partir de la Preparación 148b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{26}N_4O_3$ , 419; Encontrado, 419.

Ejemplo 148: Ácido 3-(((4R)-7-[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-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- $d_6$ ):  $\delta$  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  $C_{23}H_{24}N_4O_3$ , 405; Encontrado, 405.

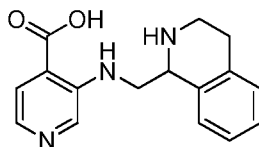
Preparación 149a: 1-(aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo



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 ( $MgSO_4$ ) y se concentró para dar el intermedio mesilato crudo.

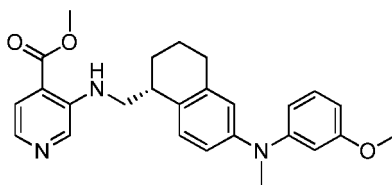
Este intermedio de mesilato se agitó en DMF (8 mL) con azida de sodio (1,5 g, 22,8 mmol) a 52 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (30 mL), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (30 mL) y se hidrogenó bajo un globo de  $H_2$  en presencia de Pd al 10 %/C durante la 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  $C_{15}H_{22}N_2O_2$ , 263; Encontrado, 263.

Ejemplo 149: Ácido 3-[(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ilmetil)amino]piridina-4-carboxílico



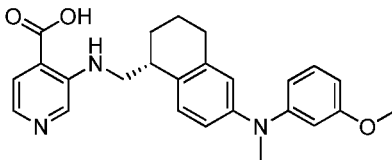
Se combinaron Ácido 3-fluoroisonicotínico (135 mg, 0,95 mmol), la Preparación 149a (250 mg, 0,95 mmol) y DIEA (0,17 ml, 0,95 mmol) en DMA (4 mL) y se calentaron a 168 °C en el microondas durante 1 h. La solución se concentró y después el residuo se agitó en TFA al 50 %/DCM (4 mL) durante 1 h. La solución se concentró y el residuo se purificó por *prep*-HPLC para dar 28 mg (7 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 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



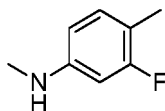
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 43 % a partir de la Preparación 122a y 3-fluoro-N, 4-dimetilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 432; Encontrado, 432.

Ejemplo 150: Ácido 3-(((1R)-6-[(3-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



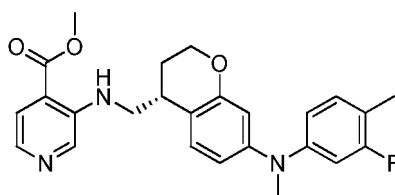
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 92 % a partir de la Preparación 150a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,64-1,67 (1H, m), 1,76-1,83 (3H, m), 2,65-2,67 (2H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,41-3,44 (1H, m), 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* = 8,1 Hz), 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 418; Encontrado, 418.

Preparación 151a: 3-fluoro-N,4-dimetilanilina



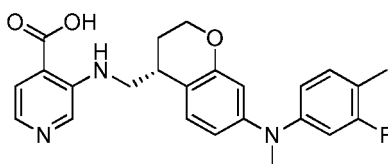
A una suspensión de 4-bromo-2-fluoro-1-metilbenceno (1,0 g, 5,3 mmol), KOAc (1,3 g, 13,2 mmol) y CuI (1,2 g, 6,4 mmol) en DMF (20 mL) se añadió metilamina (26,5 ml, 2,0 M en THF, 53,0 mmol) a TA bajo N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a 100 °C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla de reacción 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN, 140; Encontrado, 140.

Preparación 151b: 3-(1((4R)-7-[(3-fluoro-4-metilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



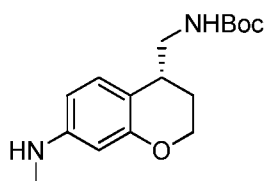
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 58 % a partir de la Preparación 126b y 3-fluoro-N,4-dimetilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{26}FN_3O_3$ , 436; Encontrado, 436.

Ejemplo 151: Ácido 3-(((4R)-7-[(3-fluoro-4-metilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



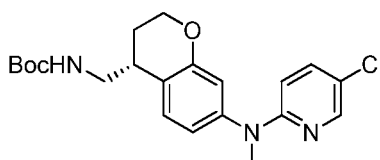
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 93 % a partir de la Preparación 151b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,83-1,89 (1H, m), 1,93-1,98 (1H, m), 2,12 (3H, s), 3,04-3,08 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,42-3,49 (1H, m), 3,63-3,69 (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,  $J = 5,1$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 5,1$  Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{24}FN_3O_3$ , 422; Encontrado, 422.

Preparación 152a: N-(((4R)-7-(metilamino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)carbamato de terc-butilo



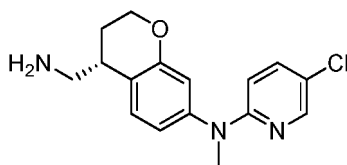
A una suspensión de Preparación 18d (1,00 g, 2,91 mmol), KOAc (710 mg, 7,25 mmol), metilamina (15 mL, 2 M en THF) en DMF (30 mL) se añadió CuI (663 mg, 3,49 mmol) a TA bajo  $N_2$ . La reacción se selló y se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se lavó con  $NaHCO_3$  (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  $C_{16}H_{24}N_2O_3$ , 293; Encontrado, 293.

Preparación 152b: N-(((4R)-7-[(5-cloropiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)carbamato de terc-butilo



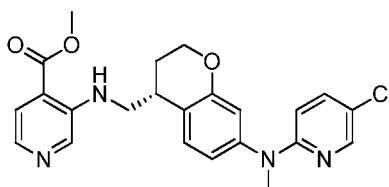
A una suspensión de la Preparación 152a (116 mg, 0,40 mmol), 5-bromo-2-cloropiridina (153 mg, 0,80 mmol), S-phos (24 mg, 0,06 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (182 mg, 0,56 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió  $Pd_2dba_3$  (36 mg, 0,04 mmol) a TA bajo  $N_2$ . La reacción se agitó a 120 °C durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. 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  $C_{21}H_{26}ClN_3O_3$ , 404; Encontrado, 404.

Preparación 152c: N-[(4R)-4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il]-5-cloro-N-metilpiridin-2-amina



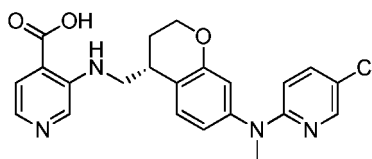
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 97 % a partir de la Preparación 152b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{16}H_{18}ClN_3O$ , 304; Encontrado, 304.

Preparación 152d: 3-({[(4R)-7-[(5-cloropiridin-2-il)(metil) amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



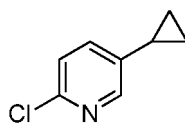
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 47 % a partir de la Preparación 152c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{23}ClN_4O_3$ , 439; Encontrado, 439.

Ejemplo 152: Ácido 3-({[(4R)-7-[(5-cloropiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



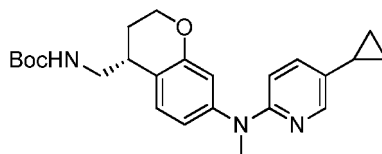
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 70 % a partir de la Preparación 152d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,88-2,21 (2H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,49-3,56 (1H, m), 3,71-3,74 (1H, m), 4,20-4,24 (2H, m), 6,52 (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  $C_{22}H_{21}ClN_4O_3$ , 425; Encontrado, 425.

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  $Cs_2CO_3$  (5,082 g, 15,45 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (601 mg, 0,52 mmol) a TA bajo  $N_2$ . 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  $C_8H_8NCl$ , 154; Encontrado, 154.

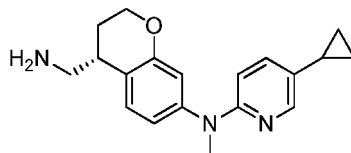
Preparación 153b: N-({[(4R)-7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}carbamato de terc-butilo



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  $Cs_2CO_3$  (499 mg, 1,53 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió  $Pd_2dba_3$  (101 mg, 0,11 mmol) a TA bajo  $N_2$ . La reacción se agitó a 120 °C durante la noche. Después de la filtración, el disolvente se eliminó *al*

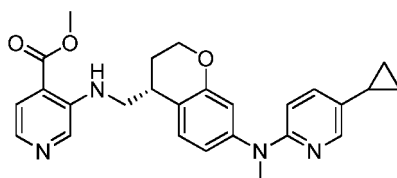
*vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar 330 mg (75 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 410; Encontrado, 410.

Preparación 153c: N-[(4R)-4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-7-il]-5-ciclopropil-N-metilpiridin-2-amina



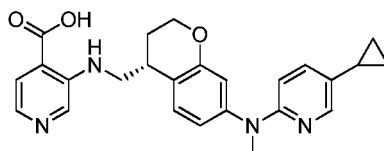
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 94 % a partir de la Preparación 153b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O, 310; Encontrado, 310.

Preparación 153d: 3-([[(4R)-7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo



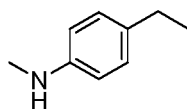
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 86 % a partir de la Preparación 153d de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 445; Encontrado, 445.

Ejemplo 153: Ácido 3-([[(4R)-7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



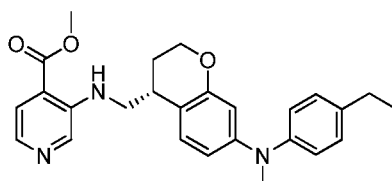
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 39 % a partir de la Preparación 153d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,55-0,59 (2H, m), 0,83-0,89 (2H, m), 1,78-2,02 (3H, m), 3,12-3,15 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,48-3,55 (1H, m), 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 C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 431; Encontrado, 431.

Preparación 154a: 4-etil-N-metilaniлина



El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 60 % a partir de 4-etilaniлина de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N, 136; Encontrado, 136.

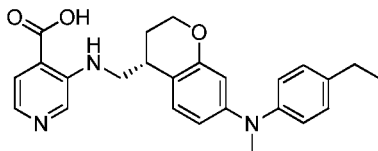
Preparación 154b: 3-([[(4R)-7-[(4-etilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo





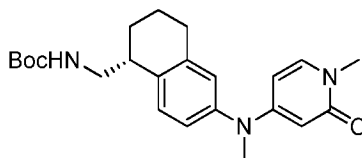
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 48 % a partir de la Preparación 126b y 4-etil-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 432; Encontrado, 432.

Ejemplo 154: Ácido 3-(((1R)-7-[(4-etilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



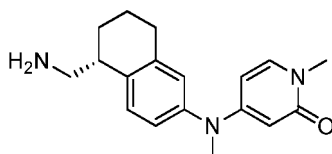
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 82 % a partir de la Preparación 154b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,15 (3H, t, *J* = 7,5 Hz), 1,80-1,85 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,54 (2H, q, *J* = 7,5 Hz), 3,00-3,04 (1H, 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* = 2,1 Hz), 6,38 (1H, dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz), 6,95 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,12 (3H, dd, *J* = 3,6, 8,1 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 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



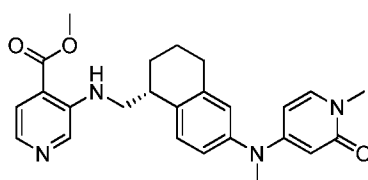
A una suspensión de la Preparación 139a (200 mg, 0,69 mmol), 4-bromo-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (259 mg, 1,38 mmol), S-phos (45 mg, 0,11 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (315 mg, 0,97 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (64 mg, 0,07 mmol) a TA bajo N<sub>2</sub>. 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 C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 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



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 C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O, 298; Encontrado, 298.

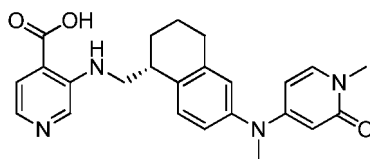
Preparación 155c: 3-(((1R)-6-[metil(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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 C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 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

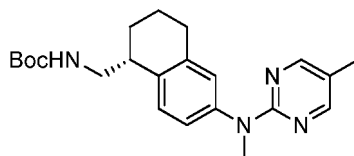
5



10 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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ , 418; Encontrado, 419.

15 Preparación 156a: N-([1R]-6-[metil(5-metilpirimidin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]carbamato de terc-butilo

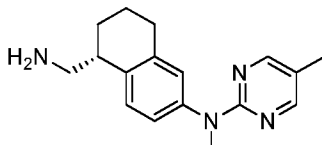
20



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 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  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ , 383; Encontrado, 383.

30 Preparación 156b: N-([5R]-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-N,5-dimetilpirimidin-2-amina

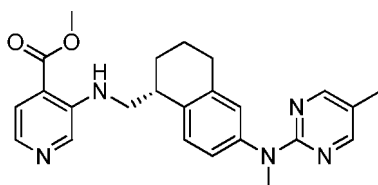
35



35 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  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4$ , 283; Encontrado, 283.

40 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

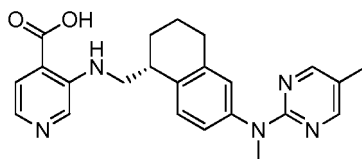
45



50 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  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ , 418; Encontrado, 418.

55 Ejemplo 156: Ácido 3-([1R]-6-[metil(5-metilpirimidin-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridina-4-carboxílico

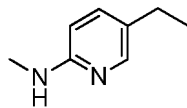
60



60 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.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ , 403; Encontrado, 404.

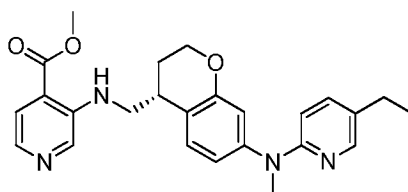
65

## Preparación 157a: 5-etil-N-metilpiridin-2-amina



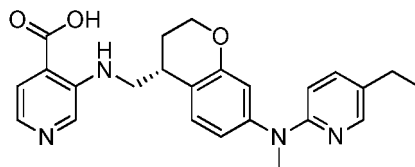
Se enfrió una solución de 5-etilpiridin-2-amina (330 mg, 2,70 mmol) en THF (10 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añadió n-BuLi (1,2 mL, 3,0 mmol). La reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 min y después se añadió MeI (423 mg, 2,97 mmol). La reacción se agitó durante 2 h mientras se calentaba a TA. Se añadió agua (10 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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.

## Preparación 157b: 3-(((4R)-7-[(5-etilpiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



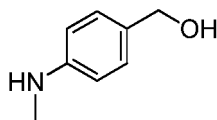
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 42 % a partir de la Preparación 126b y 5-etil-N-metilpiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ , 433; Encontrado, 433.

## Ejemplo 157: Ácido 3-(((4R)-7-[(5-etilpiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



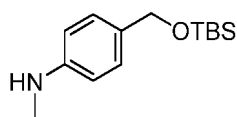
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 80 % a partir de la Preparación 157b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,13 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,88-2,03 (2H, m), 2,44-2,50 (2H, m), 3,11-3,13 (1H, m), 3,49 (3H, s), 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



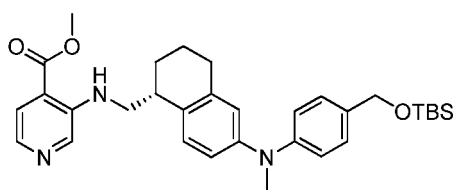
A una solución de 4-(metilamino)benzoato de metilo (2,0 g, 12,1 mmol) en THF (30 mL) se le añadió LAH (6,1 mL, 2,4 M en THF, 14,5 mmol) a  $0^{\circ}\text{C}$ . La reacción se agitó a TA durante 2 h. La reacción se interrumpió con EtOAc (50 mL) y agua (2 mL). La mezcla se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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.

## Preparación 158b: 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-metilanilina



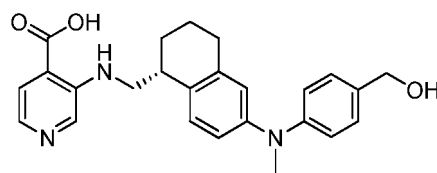
A una solución de [4-(metilamino)fenil]metanol (500 mg, 3,7 mmol) e imidazol (248 mg, 3,7 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió TBSCl (548 mg, 3,7 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL 3 3). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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.

Preparación 158c: 3-(((1R)-6-[4-((terc-butildimetilsilil)oxi)metil]fenil)-(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



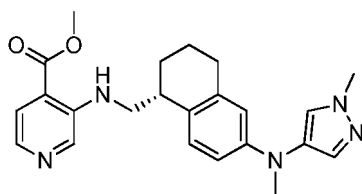
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 158b de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ , 546; Encontrado, 546.

Ejemplo 158: Ácido 3-(((1R)-6-[4-(hidroximetil)fenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



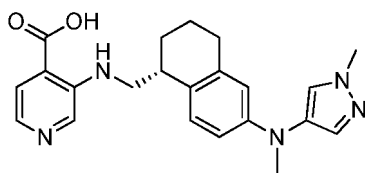
A una solución de la Preparación 158c (80 mg, 0,15 mmol) en THF (5 mL) se le añadió TBAF (0,29 mL, 1,0 M en THF, 0,29 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 1 h. Agua (5 mL) y LiOH·H<sub>2</sub>O (26 mg, 0,60 mmol) se añadieron y la reacción se agitó a TA durante 2 h. El THF se eliminó *al vacío* 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. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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.

Preparación 159a: 3-(((1R)-6-[metil(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



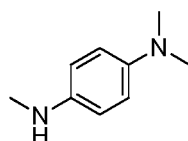
A una suspensión a partir de la Preparación 122a (300 mg, 0,796 mmol), N,1-dimetil-1H-pirazol-4-amina (106 mg, 0,955 mmol), S-phos (49 mg, 0,119 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (363 mg, 1,114 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (73 mg, 0,080 mmol) a TA bajo  $\text{N}_2$ . 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.

Ejemplo 159: Ácido 3-(((1R)-6-[metil(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



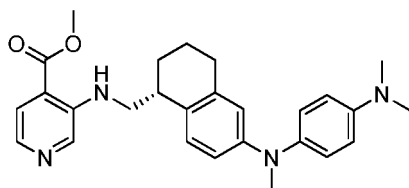
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 52 % a partir de la Preparación 159a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,73-1,76 (4H, m), 2,62 (2H, m), 2,91 (1H, s), 3,09 (3H, s), 3,44-3,50 (2H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ , 392; Encontrado, 392.

Preparación 160a: 1-N,1-N,4-N-trimetilbenceno-1,4-diamina



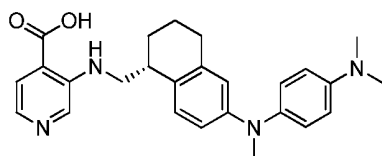
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 52 % a partir de 1-N,1-N-dimetilbenceno-1,4-diamina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2$ , 151; Encontrado, 151.

Preparación 160b: 3-(((1R)-6-([4-(dimetilamino)fenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



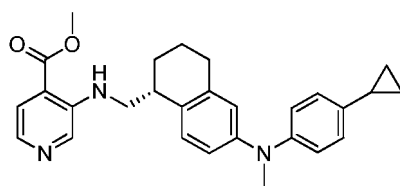
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 23 % a partir de la Preparación 122a y la Preparación 160a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ , 445; Encontrado, 445.

Ejemplo 160: Ácido 3-(((1R)-6-([4-(dimetilamino)fenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



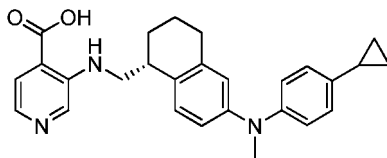
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 11 % a partir de la Preparación 164b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,61-1,64 (1H, m), 1,75-1,80 (3H, m), 2,60-2,61 (2H, m), 2,88 (6H, s), 2,97-2,98 (1H, m), 3,12 (3H, 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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ , 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



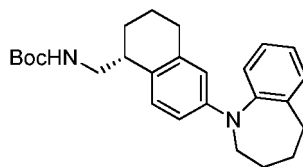
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28 % a partir de la Preparación 122a y 4-ciclopropil-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 442; Encontrado, 442.

Ejemplo 161: Ácido 3-(((1R)-6-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



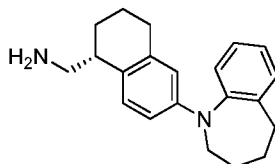
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 93 % a partir de la Preparación 161a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,56-0,60 (2H, m), 0,84-0,90 (2H, m), 1,60-1,63 (1H, m), 1,75-1,86 (4H, m), 2,62-2,64 (2H, m), 2,97-3,01 (1H, 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 428; Encontrado, 428.

Preparación 162a: N-(((1R)-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)carbamato de terc-butilo



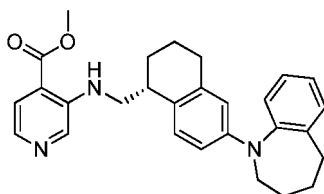
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 69 % a partir de la Preparación 6d y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina de acuerdo con el procedimiento general esbozado de la Preparación 9a. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 407; Encontrado, 407.

Preparación 162b: [(1R)-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



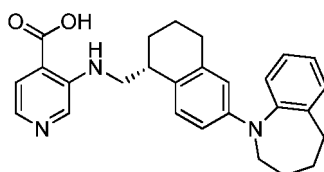
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 162a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>, 307; Encontrado, 307.

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



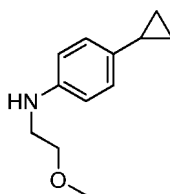
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 76 % a partir de la Preparación 162b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 442; Encontrado, 442.

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



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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ , 428; Encontrado, 428.

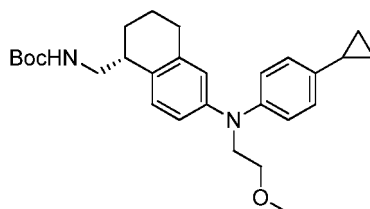
Preparación 163a: 4-ciclopropil-N-(2-metoxietil)anilina



Se añadió cloruro de metoxiacetilo (0,55 ml, 6,0 mmol) a una solución de 4-ciclopropilfenilamina (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 ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró para dar N-(4-ciclopropilfenil)-2-metoxiacetamida bruta.

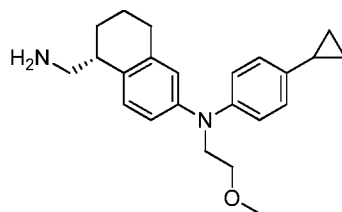
A una solución de esta N-(4-ciclopropilfenil)-2-metoxiacetamida en THF (20 mL) se le añadió LAH (5,0 mL, 2,4 M en THF, 12 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 2 h. La solución se diluyó con agua (0,5 mL) y EtOAc (30 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentró. La purificación mediante 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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$ , 192; Encontrado, 192.

Preparación 163b: N-([(1R)-6-[(4-ciclopropilfenil)(2-metoxietil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)carbamato de terc-butilo



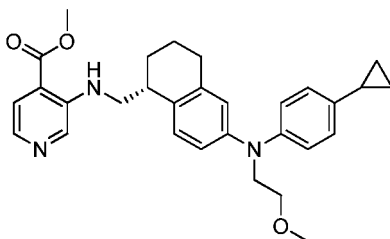
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 69 % a partir de la Preparación 6d y 4-ciclopropil-N-(2-metoxietil)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$ , 451; Encontrado, 451.

Preparación 163c: (5R)-5-(aminometil)-N-(4-ciclopropilfenil)-N-(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



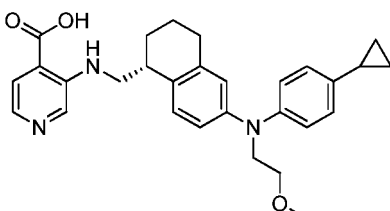
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 163b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ , 351; Encontrado, 351.

Preparación 163d: 3-([(1R)-6-[(4-ciclopropilfenil)(2-metoxietil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



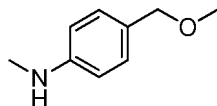
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 72 % a partir de la Preparación 163c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{30}H_{35}N_3O_3$ , 486; Encontrado, 486.

Ejemplo 163: Ácido 3-(((1R)-6-((4-ciclopropilfenil)(2-metoxietil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



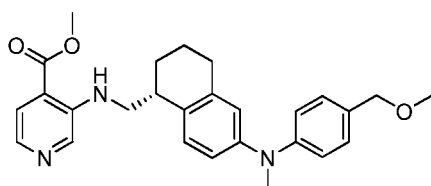
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 65 % a partir de la Preparación 163d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,58-0,62 (2H, m), 0,85-0,91 (2H, m), 1,61-1,67 (1H, m), 1,71-1,85 (4H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 2,99-3,03 (1H, m), 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  $C_{29}H_{33}N_3O_3$ , 472; Encontrado, 472.

Preparación 164a: 4-(metoximetil)-N-metilanilina



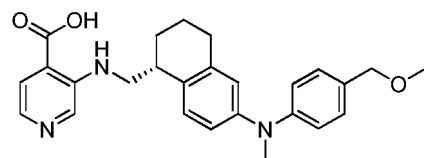
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 22 % a partir de 4-metoximetilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $C_9H_{13}NO$ , 152; Encontrado, 152.

Preparación 164b: 3-(((1R)-6-([4-(metoximetil)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 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  $C_{27}H_{31}N_3O_3$ , 446; Encontrado, 446.

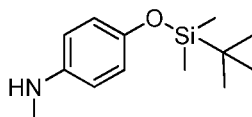
Ejemplo 164: Ácido 3-(((1R)-6-([4-(metoximetil)fenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico





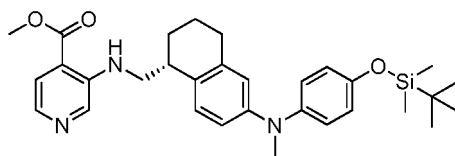
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 33 % a partir de la Preparación 164b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,59-1,79 (4H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,02-3,04 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,31-3,40 (1H, m), 3,51-3,54 (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  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ , 432; Encontrado, 432.

Preparación 165a: 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-N-metilanilina



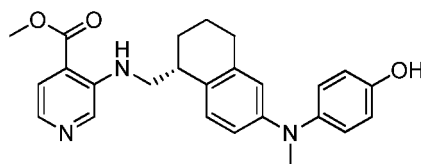
Una solución de 4-(metilamino)fenol (5,0 g, 29 mmol), TBDMSCI (4,8 g, 32 mmol) e imidazol (9,9 g, 0,15 mol) en DCM se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel 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  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NOSi}$ , 238; Encontrado, 238.

Preparación 165b: 3-(((1R)-6-((4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



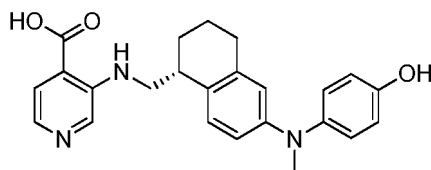
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 36 % a partir de la Preparación 122a y 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ , 532; Encontrado, 532.

Preparación 165c: 3-(((1R)-6-((4-hidroxifenil)-(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 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  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ , 418; Encontrado, 418.

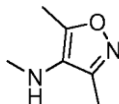
Ejemplo 165: Ácido 3-(((1R)-6-((4-hidroxifenil)-(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



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.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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,

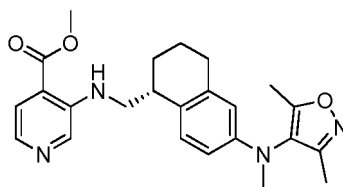
$J = 8,7$  Hz), 7,06 (1H, d,  $J = 8,1$ Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz), 8,27 (1H, s), 9,26 (1H, br s). [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{25}N_3O_3$ , 404; Encontrado, 404.

Preparación 166a: N,3,5-trimetil-1,2-oxazol-4-amina



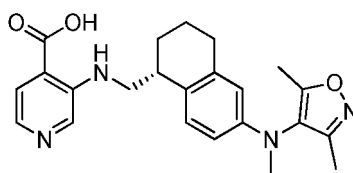
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 33 % a partir de dimetil-1,2-oxazol-4-amina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $C_6H_{10}N_2O$ , 127; Encontrado, 127.

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



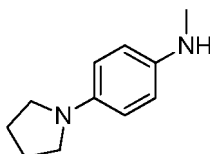
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 36 % a partir de la Preparación 122a y N,3,5-trimetil-1,2-oxazol-4-amina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{28}N_4O_3$ , 421; Encontrado, 421.

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



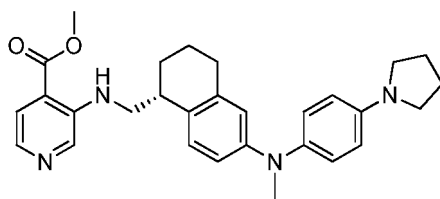
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 91 % a partir de la Preparación 166b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,61-1,64 (1H, m), 1,73-1,82 (3H, m), 1,95 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,62-2,66 (2H, m), 2,96-3,00 (1H, m), 3,09 (3H, 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,  $J = 5,1$ Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 5,1$ Hz), 8,31 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{26}N_4O_3$ , 407; Encontrado, 407.

Preparación 167a: N-metil-4-(pirrolidin-1-il)anilina



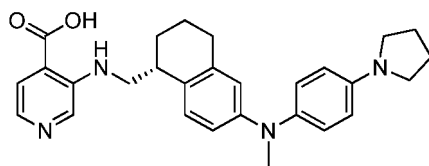
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 74 % a partir de 4-(pirrolidin-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $C_{11}H_{16}N_2$ , 177; Encontrado, 177.

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



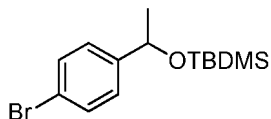
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55 % a partir de la Preparación 122a y N-metil-4-(pirrolidin-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 471; Encontrado, 471.

Ejemplo 167: Ácido 3-(((1R)-6-((metil[4-(pirrolidin-1-il)fenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



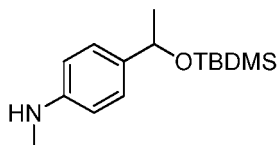
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 77 % a partir de la Preparación 167b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,58-1,62 (1H, m), 1,69-1,78 (3H, m), 1,89-1,94 (4H, m), 2,55-2,58 (2H, m), 2,92-2,96 (1H, m), 3,09 (3H, s), 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 457; Encontrado, 457.

Preparación 168a: [1-(4-bromofenil)etoxi](terc-butil)dimetilsilano



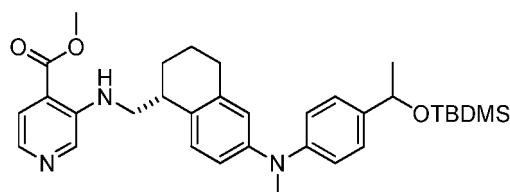
A una solución de 1-(4-bromofenil) etan-1-ol (2,8 g, 13,93 mmol) e imidazol (2,84 g, 41,79 mmol) en DMF (35 mL) se añadió TBDMSCl (4,18 g, 27,86 mmol) a TA y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua (70 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL 3 3). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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-butildimetilsilil)oxi]etil}-N-metilanilina



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 CuI (728 mg, 3,83 mmol) a TA bajo N<sub>2</sub>. 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NOSi, 266; Encontrado, 266.

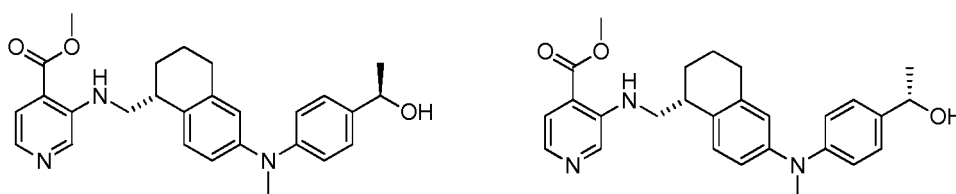
Preparación 168c: 3-[[[6-[[4-{1-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil}fenil]-(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino]piridina-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 32 % a partir de la Preparación 122a y la Preparación 168b de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si, 560; Encontrado, 560.

Preparación 168d: 3-([6-([4-[(1R)-1-hidroxietil]fenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

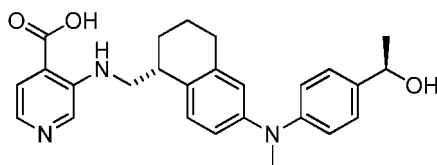
Preparación 169d: 3-([6-([4-[(1S)-1-hidroxietil]fenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 446; Encontrado, 446.

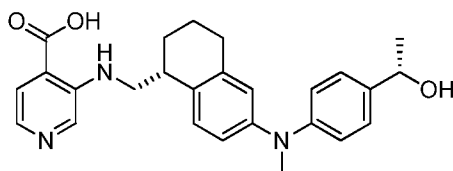
La separación por *prep*-HPLC quiral (Columna: Chiralcel IA 5  $\mu$ m 4,6  $\times$  250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 80:20; F: 1,0 mL/min; W: 230 nm; T: 30 °C) dio 50 mg (30 %) a partir de la Preparación 168d (8,622 min) y 55 mg (33 %) a partir de la Preparación 169d (9,751 min), cada uno como un sólido amarillo. La asignación del estereocentro de hidroxietilo es arbitraria.

Ejemplo 168: Ácido 3-([6-([4-[(1R)-1-hidroxietil]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 15 % a partir de la Preparación 168d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 432; Encontrado, 432.

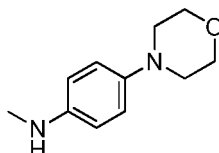
Ejemplo 169: Ácido 3-([6-([4-[(1S)-1-hidroxietil]fenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 17 % a partir de la Preparación 169d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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]

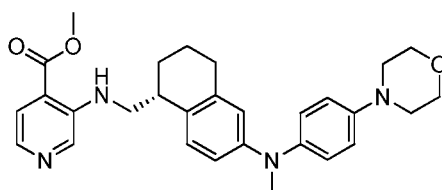
Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ , 432; Encontrado, 432.

Preparación 170a: N-metil-4-(morfolin-4-il)anilina



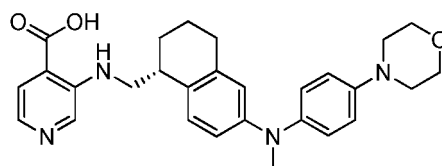
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 48 % a partir de 4-(morfolin-4-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ , 193; Encontrado, 193.

Preparación 170b: 3-({[(1R)-6-{metil[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



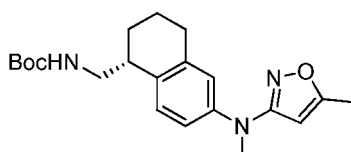
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 46 % a partir de la Preparación 122a y N-metil-4-(morfolin-4-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ , 487; Encontrado, 487.

Ejemplo 170: Ácido 3-({[(1R)-6-{metil[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



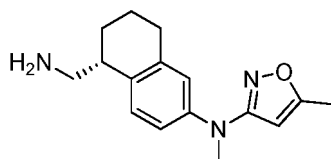
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 66 % a partir de la Preparación 166b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,62-1,63 (1H, m), 1,79-1,80 (3H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,97-2,99 (1H, m), 3,05-3,07 (4H, m), 3,14 (3H, 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  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ , 473; Encontrado, 473.

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



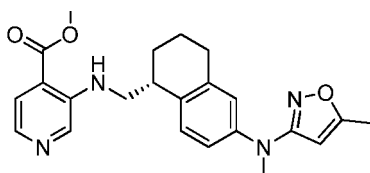
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55 % a partir de la Preparación 6d y N, 5-dimetil-1,2-oxazol-3-amina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ , 372; Encontrado, 372.

Preparación 171b: N-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N,5-dimetil-1,2-oxazol-3-amina



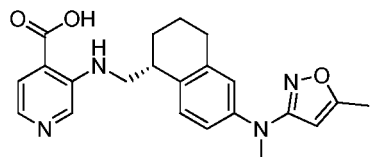
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 171a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{16}H_{21}N_3O$ , 272; Encontrado, 272.

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



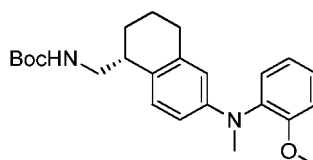
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 69 % a partir de la Preparación 171b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{26}N_4O_3$ , 407; Encontrado, 407.

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



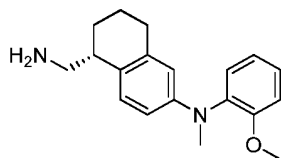
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 72 % a partir de la Preparación 171c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,67-1,86 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,63-2,71 (2H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,33-3,65 (2H, m), 5,80 (1H, 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  $C_{22}H_{24}N_4O_3$ , 393; Encontrado, 393.

Preparación 172a: N-([(1R)-6-[(2-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)carbamato de terc-butilo



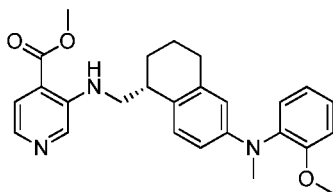
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 39 % a partir de la Preparación 6d y 2-metoxi-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{32}N_2O_3$ , 397; Encontrado, 397.

Preparación 172b: (5R)-5-(aminometil)-N-(2-metoxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



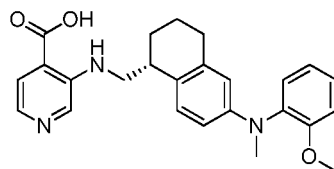
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 172a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{19}H_{24}N_2O$ , 297; Encontrado, 297.

5 Preparación 172c: 3-(((1R)-6-[(2-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



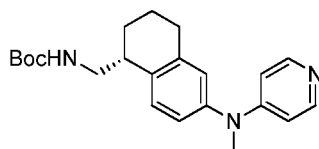
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 44 % a partir de la Preparación 172b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{29}N_3O_3$ , 432; Encontrado, 432.

20 Ejemplo 172: Ácido 3-(((1R)-6-[(2-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridinina-4-carboxílico



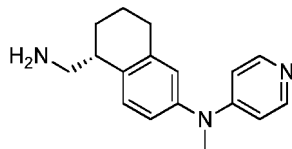
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 47 % a partir de la Preparación 172c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,55-1,65 (1H, m), 1,71-1,82 (3H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 2,87-2,91 (1H, m), 3,10 (3H, s), 3,25-3,35 (2H, m), 3,73 (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  $C_{25}H_{27}N_3O_3$ , 418; Encontrado, 418.

35 Preparación 173a: N-(((1R)-6-[metil(piridin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)carbamato de terc-butilo



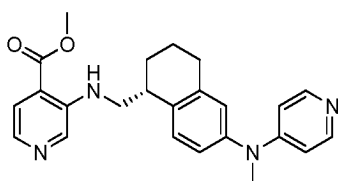
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 59 % a partir de la Preparación 6d y 4-metilaminopiridina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para  $C_{22}H_{29}N_3O_2$ , 368; Encontrado, 368.

Preparación 173b: N-[(5R)-5-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-N-metilpiridina-4-amina



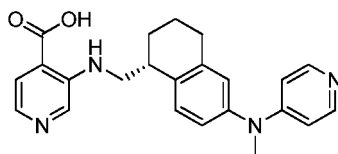
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 173a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{21}N_3$ , 268; Encontrado, 268.

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



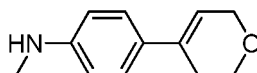
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 42 % a partir de la Preparación 173b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{26}N_4O_2$ , 403; Encontrado, 403.

Ejemplo 173: Ácido 3-(((1R)-6-[metil(piridin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



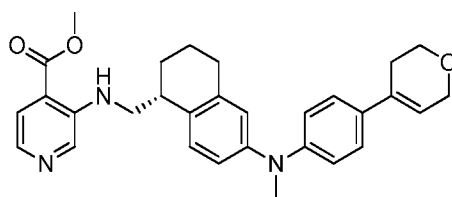
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 23 % a partir de la Preparación 173c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  1,75-1,84 (1H, m), 1,96-2,05 (3H, m), 2,78-2,95 (2H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,55-3,60 (2H, m), 6,84-6,87 (2H, m), 7,04 (1H, d,  $J = 8,1$ Hz), 7,08 (1H, s), 7,47 (1H, d,  $J = 8,1$ Hz), 7,78 (2H, br s), 8,09-8,13 (3H, m). [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{24}N_4O_2$ , 389; Encontrado, 389.

Preparación 174a: 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-metilanilina



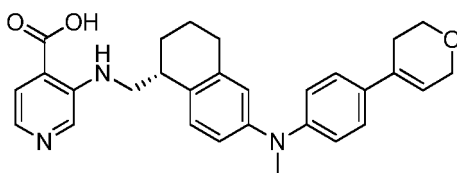
A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (800 mg, 3,8 mmol), S- Phos (160 mg, 0,38 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (72 mg, 0,08 mmol) y  $K_3PO_4$  (96 mg, 3,8 mmol) en tolueno/  $H_2O$  (100 mL/20 mL) se añadió 4-bromo-N-metilanilina (712 mg, 3,84 mmol) bajo  $N_2$ . Después 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  $C_{12}H_{15}NO$ , 190; Encontrado, 190.

Preparación 174b 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-carboxilato de metilo



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-il)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{30}H_{33}N_3O_3$ , 484; Encontrado, 484.

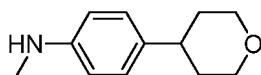
Ejemplo 174: Ácido 3-(((1R)-6-[[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico





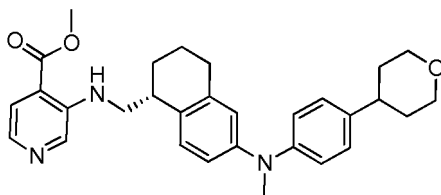
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 32 % a partir de la Preparación 174b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,62-1,63 (1H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 2,38-2,42 (2H, m), 2,67-2,69 (2H, m), 3,05-3,08 (1H, m), 3,20 (3H, 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  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ , 470; Encontrado, 470.

Preparación 175a: N-metil-4-(oxan-4-il)anilina

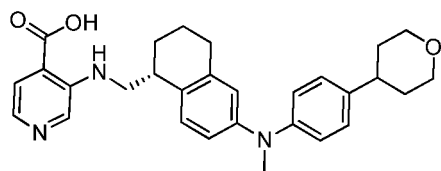


A una solución del compuesto 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-metilanilina (200 mg, 1,05 mmol) en EtOAc (20 mL) bajo  $\text{N}_2$  se añadió Pd al 10 %/C (50 mg) a TA. La reacción se agitó durante la noche a 1 atm de  $\text{H}_2$ . La reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar 180 mg (89 %) como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ , 190; Encontrado, 190.

Preparación 175b: 3-(((1R)-6-{metil[4-(oxan-4-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

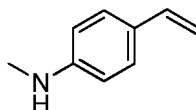


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 44 % a partir de la Preparación 122a y N-metil-4-(oxan-4-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado de la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$ , 486; Encontrado, 486. Ejemplo 175: Ácido 3-(((1R)-6-{metil[4-(oxan-4-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



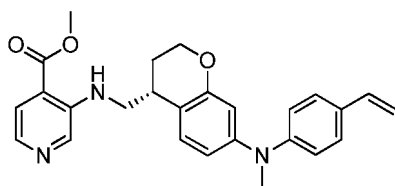
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 93 % a partir de la Preparación 175b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,57-1,64 (5H, m), 1,75-1,78 (3H, m), 2,62-2,65 (3H, m), 3,00-3,03 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,35-3,44 (3H, 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  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ , 472; Encontrado, 472.

Preparación 176a: 4-etenil-N-metilanilina



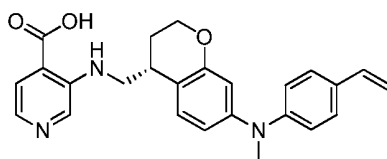
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 13 % a partir de 4-etenilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}$ , 134; Encontrado, 134.

Preparación 176b: 3-(((4R)-7-[(4-etenilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



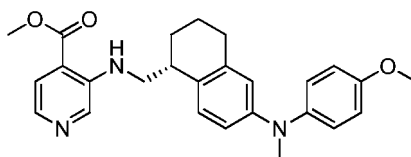
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 38 % a partir de la Preparación 126b y 4-etenil-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{27}N_3O_3$ , 430; Encontrado, 430.

Ejemplo 176: Ácido 3-(((4R)-7-[(4-etenilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



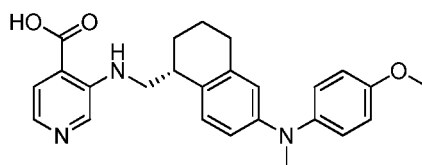
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98 % a partir de la Preparación 176b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,87-1,97 (2H, m), 3,05-3,08 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,42-3,49 (1H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 4,11-4,18 (2H, m), 5,06-5,10 (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,  $J = 8,1$  Hz), 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  $C_{25}H_{25}N_3O_3$ , 416; Encontrado, 416.

Preparación 177a: 3-(((1R)-6-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



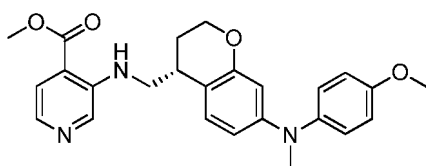
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 52 % a partir de la Preparación 122a y 4-metoxi-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{29}N_3O_3$ , 432; Encontrado, 432.

Ejemplo 177: Ácido 3-(((1R)-6-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridinina-4-carboxílico



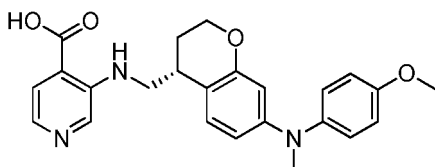
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 84 % a partir de la Preparación 177a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,60-1,81 (4H, m), 2,59-2,63 (2H, m), 2,99-3,01 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,37-3,56 (2H, m), 3,72 (3H, s), 6,49-6,54 (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,  $J = 5,1$  Hz), 7,87 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{27}N_3O_3$ , 418; Encontrado, 418.

Preparación 178a: 3-(((4R)-7-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



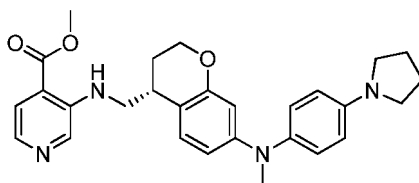
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 51 % a partir de la Preparación 126b y 4-metoxi-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 434; Encontrado, 434.

Ejemplo 178: Ácido 3-(((4R)-7-[(4-metoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridinina-4-carboxílico



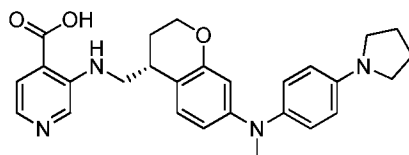
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 84 % a partir de la Preparación 178a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,80-1,94 (2H, m), 2,97-3,01 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,31-3,38 (1H, m), 3,41-3,46 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,04-4,12 (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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 420; Encontrado, 420.

Preparación 179a: 3-(((4R)-7-{metil[4-(pirrolidin-1-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



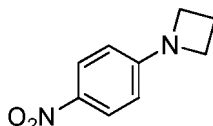
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 35 % a partir de la Preparación 126b y N-metil-4-(pirrolidin-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado de la Preparación 126c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 473; Encontrado, 473.

Ejemplo 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



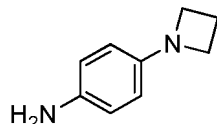
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 87 % a partir de la Preparación 179a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,79-1,80 (1H, m), 1,86-1,87 (5H, m), 2,97-2,98 (1H, m), 3,25-3,26 (3H, m), 3,38-3,39 (4H, m), 3,40-3,43 (1H, 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 459; Encontrado, 459.

Preparación 180a: 1-(4-nitrofenil)azetidina



Se añadió 1-fluoro-4-nitrobenzato (5,0 g, 35,5 mmol) a una suspensión de azetidina-HCl (3,98 g, 42,55 mmol) y  $K_2CO_3$  (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  $C_9H_{10}N_2O_2$ , 180; Encontrado, 180.

Preparación 180b: 4-(azetidín-1-il)anilina



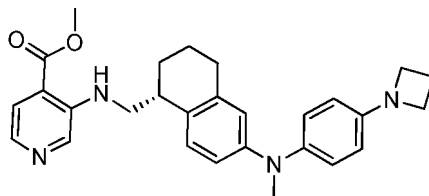
Se añadió Pd al 10 %/C (70 mg) a una solución de 1-(4-nitrofenil)azetidina (0,7 g, 3,9 mmol) en EtOH (15 mL) a TA bajo  $N_2$ . Después de agitar por debajo de 50 psi  $H_2$  durante la noche, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar 580 mg (99 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para  $C_9H_{12}N_2$ , 149; Encontrado, 149.

Preparación 180c: 4-(azetidín-1-il)-N-metil-anilina



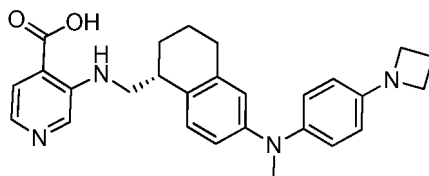
El compuesto del título se preparó con un rendimiento global del 73 % a partir de 4-(azetidín-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $C_{10}H_{14}N_2$ , 163; Encontrado, 163.

Preparación 180d: 3-(((1R)-6-[[4-(azetidín-1-il)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino) piridina-4-carboxilato de metilo



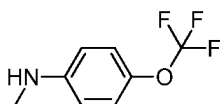
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % a partir de la Preparación 122a y 4-(azetidín-1-il)-N-metil-anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{28}H_{32}N_4O_2$ , 457; Encontrado, 457.

Ejemplo 180: Ácido 3-(((1R)-6-[[4-(azetidín-1-il)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



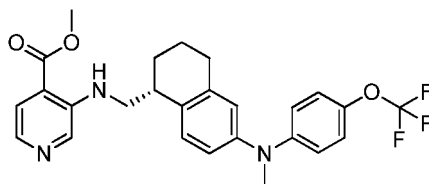
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 73 % a partir de la Preparación 180d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,59-1,64 (1H, m), 1,70-1,81 (3H, m), 2,24-2,29 (2H, m), 2,56-2,60 (2H, m), 2,95-3,06 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,30-3,42 (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,  $J$  = 5,1Hz), 8,34 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{30}N_4O_2$ , 443; Encontrado, 443.

Preparación 181a: N-metil-4-(trifluorometoxi)anilina



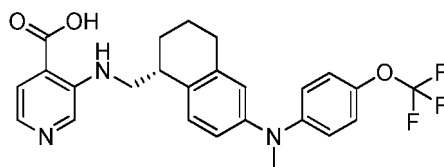
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 68 % a partir de 4-(trifluorometoxi)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $C_8H_8F_3NO$  192; Encontrado, 192.

Preparación 181b: 3-(((1R)-6-{metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



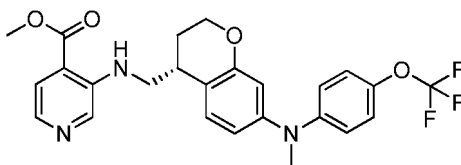
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 67 % a partir de la Preparación 122a y N-metil-4-(trifluorometoxi)anilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado de la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{26}F_3N_3O_3$ , 486; Encontrado, 486.

Ejemplo 181: Ácido 3-(((1R)-6-{metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



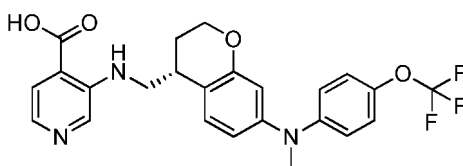
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 94 % a partir Preparación 181b de la de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,63-1,84 (4H, m), 2,65-2,69 (2H, m), 3,18-3,20 (1H, m), 3,25 (3H, s) 3,40-3,47 (1H, m), 3,55-3,61 (1H, m), 6,85-6,88 (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  $C_{25}H_{24}F_3N_3O_3$ , 472; Encontrado, 472.

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



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  $C_{25}H_{24}F_3N_3O_4$ , 488; Encontrado, 488.

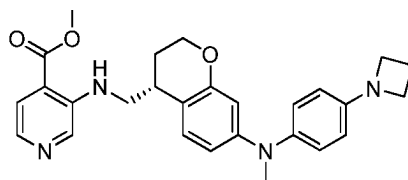
Ejemplo 182: Ácido 3-(((4R)-7-{metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



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- $d_6$ ):  $\delta$  1,87-1,98 (2H, m), 3,05-3,10 (1H, m), 3,24 (3H, s),

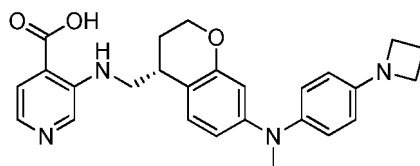
3,44-3,51 (1H, m), 3,64-3,70 (1H, m), 4,12-4,19 (2H, m), 6,45 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 6,55-6,59 (1H, m), 6,94-6,96 (2H, m), 7,18-7,26 (3H, m), 7,55 (1H, d,  $J = 5,1$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 5,1$  Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{22}F_3N_3O_4$ , 474; Encontrado, 474.

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



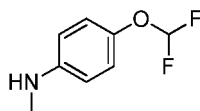
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 51 % a partir de la Preparación 126b y 4-(azetidin-1-il)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{30}N_4O_3$ , 459; Encontrado, 459.

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



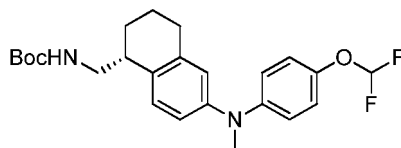
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 81 % a partir de la Preparación 183a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,82-1,95 (2H, m), 2,24-2,31 (2H, m), 2,94-2,97 (1H, m), 3,07 (3H, s), 3,29-3,37 (1H, m), 3,50-3,58 (1H, m), 3,74-3,79 (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



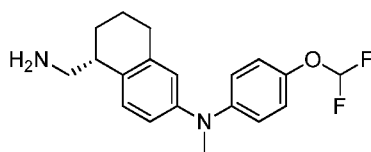
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 82 % a partir de 4-(difluorometoxi)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,82 (3H, s), 3,75 (1H, br s), 6,37 (1H, t,  $J = 75,0$  Hz), 6,56 (2H, d,  $J = 7,1$  Hz), 6,98 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz). [M+H] Calculado para  $C_8H_9F_2NO$ , 174; Encontrado, 174.

Preparación 184b: N-([[(1R)-6-[[4-(difluorometoxi)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]carbamato de terc-butilo



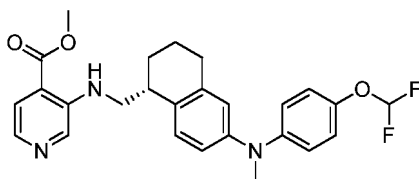
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 59 % a partir de la Preparación 6d y la Preparación 184a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{30}F_2N_2O_3$ , 433; Encontrado, 433.

Preparación 184c: (5R)-5-(aminometil)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



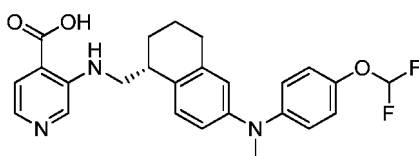
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 184b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{19}H_{22}F_2N_2O$ , 333; Encontrado, 333.

Preparación 184d: 3-([(1R)-6-([4-(difluorometoxi)fenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



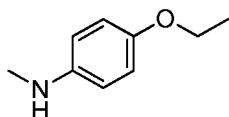
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 76 % a partir de la Preparación 184c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{27}F_2N_3O_3$ , 468; Encontrado, 468.

Ejemplo 184: Ácido 3-([(1R)-6-([4-(difluorometoxi)fenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



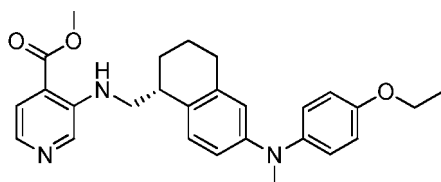
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 84 % a partir de la Preparación 184d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,64-1,91 (4H, m), 2,65-2,70 (2H, m), 3,03-3,07 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,40-3,46 (1H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 6,76-6,80 (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  $C_{25}H_{25}F_2N_3O_3$ , 454; Encontrado, 454.

Preparación 185a: 4-etoxi-N-metilanilina



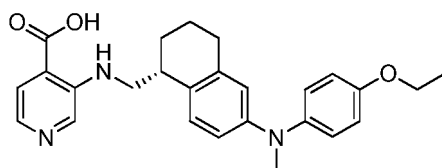
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 61 % a partir de 4-etoxianilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $C_9H_{13}NO$ , 152; Encontrado, 152.

Preparación 185b: 3-([(1R)-6-([4-etoxifenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



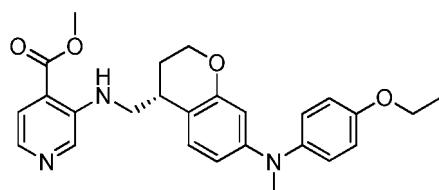
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28 % a partir de la Preparación 122a y 4-etoxi-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{31}N_3O_3$ , 446; Encontrado, 446.

Ejemplo 185: Ácido 3-([(1R)-6-([4-etoxifenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



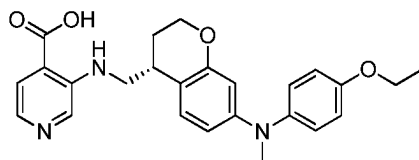
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 33 % a partir de la Preparación 185b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,32 (3H, t,  $J$  = 6,9 Hz), 1,62-1,78 (4H, m), 2,62-2,63 (2H, m), 2,95-2,97 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,26-3,33 (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  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ , 432; Encontrado, 432.

Preparación 186a: 3-(((4R)-7-((4-etocefenil)(metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



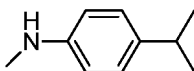
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 58 % a partir de la Preparación 126b y 4-etocefenil-N-metilanimina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ , 448; Encontrado, 448.

Ejemplo 186: Ácido 3-(((4R)-7-((4-etocefenil)(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 94 % a partir de la Preparación 186a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ , 434; Encontrado, 434.

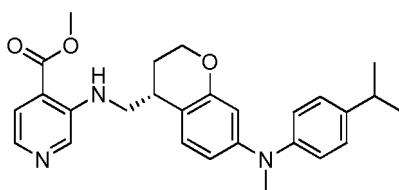
Preparación 187a: N-metil-4-(propan-2-il)animina



Una mezcla de 1-bromo-4-isopropilbenceno (1,0 g, 5,03 mmol), metilamina (25 mL, 50,0 mmol), CuI (1,15 g, 6,0 mmol), KOAc (1,24 g, 12,6 mmol) y DMF (30 mL) en un tubo sellado bajo  $\text{N}_2$  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 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 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  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}$ , 150; Encontrado, 150.

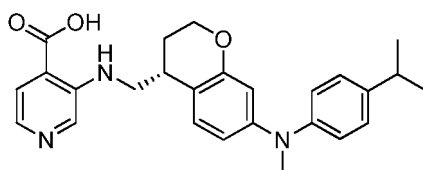
Preparación 187b: 3-(((4R)-7-{metil[4-(propan-2-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo





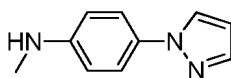
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 57 % a partir de la Preparación 126b y N-metil-4-(propan-2-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{31}N_3O_3$ , 446; Encontrado, 446.

Ejemplo 187: Ácido 3-(((4R)-7-{metil[4-(propan-2-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



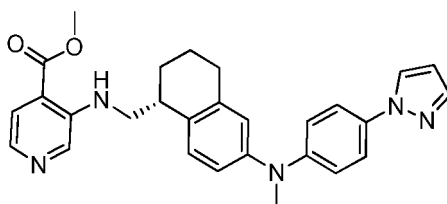
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 187b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,19 (6 H, d,  $J$  = 6,8 Hz), 1,83-1,99 (2H, m), 2,81-2,88 (1H, m), 3,02-3,05 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,44-3,48 (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  $C_{26}H_{29}N_3O_3$ , 432; Encontrado, 432.

Preparación 188a: N-metil-4-(1H-pirazol-1-il)anilina



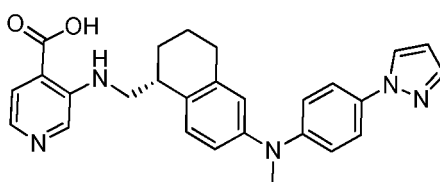
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 98 % a partir de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $C_{10}H_{11}N_3$ , 174; Encontrado, 174.

Preparación 188b: 3-(((1R)-6-{metil[4-(1H-pirazol-1-il)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 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  $C_{28}H_{29}N_5O_2$ , 468; Encontrado, 468.

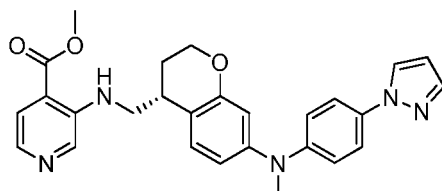
Ejemplo 188: Ácido 3-(((1R)-6-{metil[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



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- $d_6$ ):  $\delta$  1,64-1,69 (1H, m), 1,79-1,85 (3H, m), 2,67-2,70 (2H,

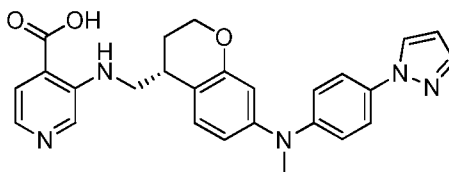
m), 3,07-3,08 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,42-3,47 (1H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,84 (1H, s), 6,86 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,99 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,27 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,68 (1H, s), 7,83 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz), 8,35 (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



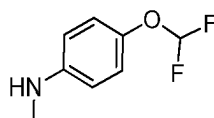
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 52 % a partir de la Preparación 126b y N-metil-4-(1H-pirazol-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{27}N_5O_3$ , 470; Encontrado, 470.

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



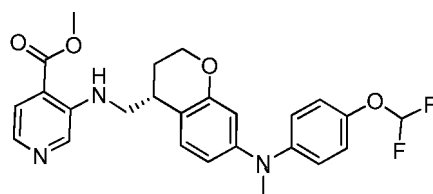
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 83 % a partir de la Preparación 189a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,85-1,90 (1H, m), 1,97-2,02 (1H, m), 3,07-3,10 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,46-3,52 (1H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 4,11-4,22 (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



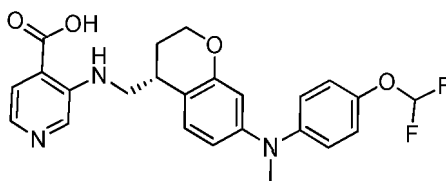
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 29 % a partir de 4-(difluorometoxi)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $C_8H_9F_2NO$ , 174; Encontrado, 174.

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



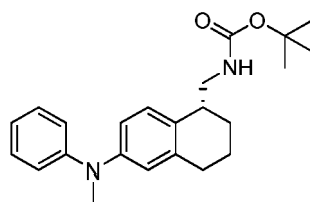
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 75 % a partir de la Preparación 126b y 4-(difluorometoxi)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado de la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{25}F_2N_5O_4$ , 470; Encontrado, 470.

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



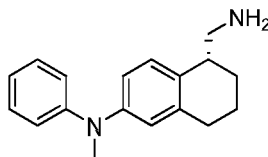
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 89 % a partir de la Preparación 190b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,83-1,87 (1H, m), 1,94-2,01 (1H, m), 3,04-3,08 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,43-3,49 (1H, m), 3,63-3,68 (1H, 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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ , 456; Encontrado, 456.

Preparación 191a: (solo como referencia) N-([1R]-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil}carbamato de terc-butilo



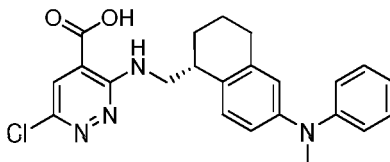
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 69 % a partir de la Preparación 6d y N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general de la Preparación 9a. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ , 367; Encontrado, 367.

Preparación 191b: (solo como referencia) (5R)-5-(aminometil)-N-metil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



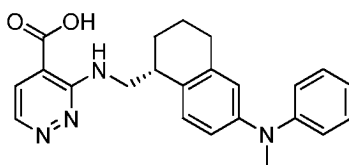
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 96 % a partir de la Preparación 191a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$ , 267; Encontrado, 267.

Preparación 191c: (solo como referencia) Ácido 6-cloro-3-([1R]-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil}amino)piridazina-4-carboxílico



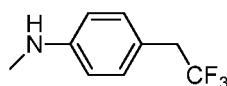
Se combinó una solución 0,3 M de la Preparación 191b (132 mg, 0,5 mmol) en 1-butanol con ácido 3,6-dicloropiridazina-4-carboxílico (97 mg, 0,5 mmol) y DIEA (304 mL, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 80 °C durante 14 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraron y concentraron *al vacío*. El sólido naranja resultante (190 mg) se llevó adelante sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$ , 423; Encontrado, 423.

Ejemplo 191: (solo como referencia) Ácido 3-([1R]-6-[metil (fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil}amino)piridazina-4-carboxílico



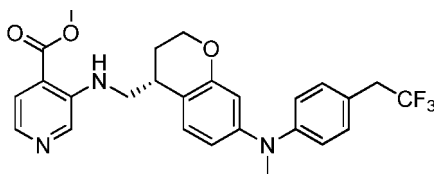
Se trató una solución de la Preparación 191c (171 mg, 0,4 mmol) en MeOH (7,1 mL) con formato de amonio (51 mg, 0,8 mmol) y Pd al 10 %/C (Degussa) (25 mg). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C con el uso de irradiación de microondas durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de un lecho corto de Celite, lavando con MeOH (□□30 mL). El filtrado resultante se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), 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. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 389; Encontrado, 389.

Preparación 192a: N-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilina



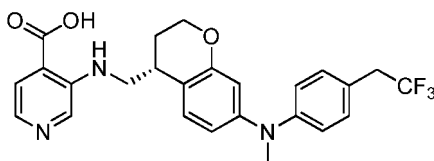
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 77 % a partir de 1-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetil)benzene de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 187a. [M+H] Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N, 190; Encontrado, 190.

Preparación 192b: 3-({(4R)-7-{metil[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



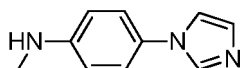
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 47 % a partir de la Preparación 126b y N-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 486; Encontrado, 486.

Ejemplo 192: Ácido 3-({(4R)-7-{metil[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico



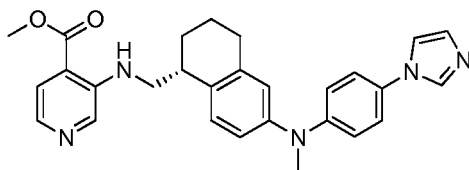
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 88 % a partir de la Preparación 192b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,84-1,88 (1H, m), 1,95-2,02 (1H, m), 3,06-3,10 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,46-3,58 (3H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 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 C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 472; Encontrado, 472.

Preparación 193a: 4-(1H-imidazol-1-il)-N-metilanilina



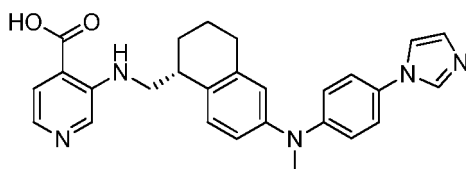
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 33 % a partir de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>, 174; Encontrado, 174.

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



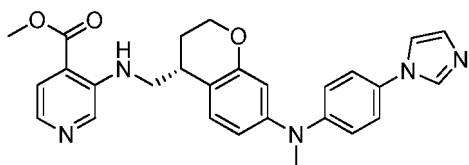
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 43 % a partir de la Preparación 122a y 4-(1H-imidazol-1-il)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{28}H_{29}N_5O_2$ , 468; Encontrado, 468.

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



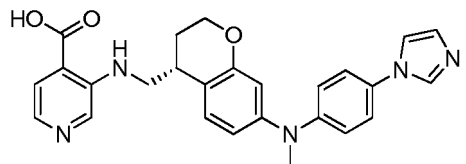
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 82 % a partir de la Preparación 193b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,64-1,69 (1H, m), 1,79-1,85 (3H, m), 2,66-2,71 (2H, m), 3,07-3,08 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,39-3,44 (1H, m), 3,56-3,60 (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  $C_{27}H_{27}N_5O_2$ , 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



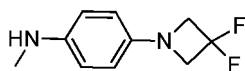
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 72 % a partir de la Preparación 126b y 4-(1H-imidazol-1-il)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{27}N_5O_3$ , 470; Encontrado, 470.

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



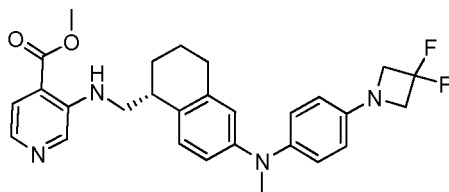
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 81 % a partir de la Preparación 194a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,87-1,90 (1H, m), 1,98-2,00 (1H, m), 3,06-3,09 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,43-3,48 (1H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 4,13-4,20 (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  $C_{26}H_{25}N_5O_3$ , 456; Encontrado, 456.

Preparación 195a: 4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-metilanilina



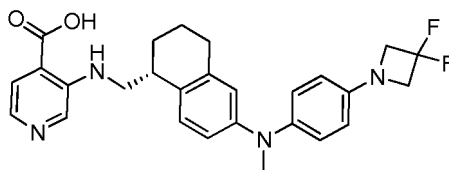
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 10 % a partir de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina de acuerdo con el esquema general esbozado para las Preparaciones 180a, 180b y 180c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, 199; Encontrado, 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



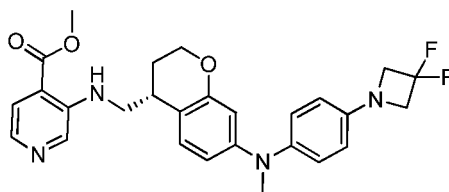
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 39 % a partir de la Preparación 122a y 4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 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



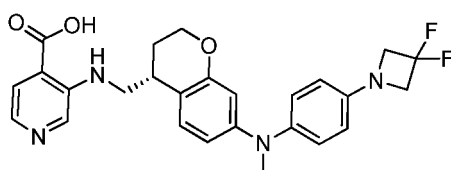
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 195b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,59-1,65 (1H, m), 1,76-1,81 (3H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 2,96-3,01 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,33-3,41 (1H, 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 479; Encontrado, 479.

40 Preparación 196a: 3-([[(4R)-7-{[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)fenil](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxilato de metilo



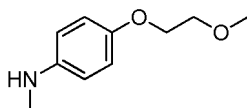
50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 35 % a partir de la Preparación 126b y 4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 495; Encontrado, 495.

55 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



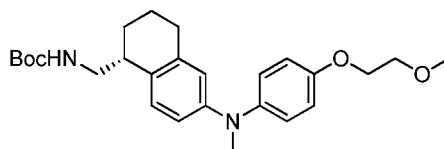
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 86 % a partir de la Preparación 196a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,78-1,86 (1H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,97-3,02 (1H, m), 3,12 (3H, s), 3,40-3,47 (1H, m), 3,59-3,65 (1H, 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]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ , 481; Encontrado, 481.

Preparación 197a: 4-(2-metoxietoxi)-N-metilanilina



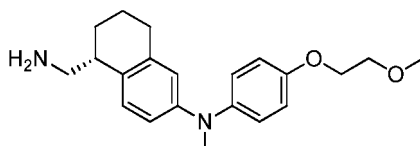
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 88 % a partir de 4-(2-metoxietoxi)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ , 182; Encontrado, 182.

Preparación 197b: N-([(1R)-6-([4-(2-metoxietoxi)fenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)carbamato de terc-butilo



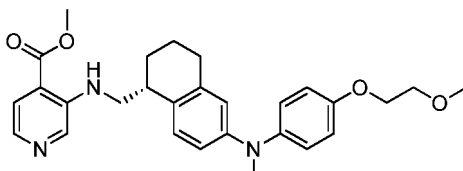
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 53 % a partir de la Preparación 6d y la Preparación 197a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ , 441; Encontrado, 441.

Preparación 197c: (5R)-5-(aminometil)-N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



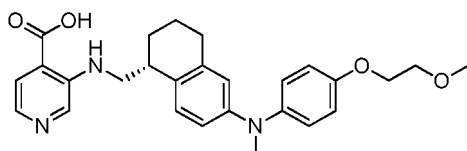
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 197b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ , 341; Encontrado, 341.

Preparación 197d: 3-([(1R)-6-([4-(2-metoxietoxi)fenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



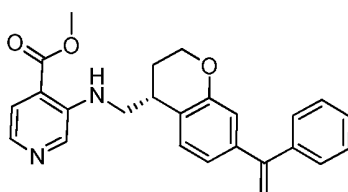
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 52 % a partir de la Preparación 197c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ , 476; Encontrado, 476.

Ejemplo 197: Ácido 3-([(1R)-6-([4-(2-metoxietoxi)fenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



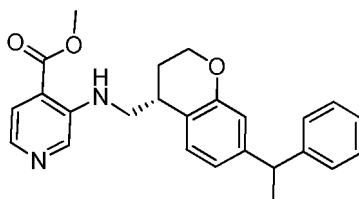
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 62 % a partir de la Preparación 197d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,60-1,79 (4H, m), 2,0-2,65 (2H, m), 2,98-3,02 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,38-3,54 (2H, m), 3,65 (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  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ , 462; Encontrado, 462.

Preparación 198a: 3-(((4R)-7-(1-feniletetil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metilamino)piridina-4-carboxilato de metilo



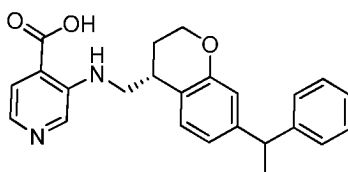
A una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenilvinil)-[1,3,2]dioxaborolano (612 mg, 2,66 mmol), S-Phos (55 mg, 0,13 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (15 mg, 0,0665 mmol) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (708 mg, 3,33 mmol) en ACN/ $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL/10 mL) se añadió Preparación 126b (500 mg, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C bajo  $\text{N}_2$  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  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ , 401; Encontrado, 401.

Preparación 198b: 3-(((4R)-7-(1-feniletetil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo



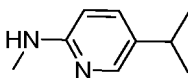
Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de la Preparación 198a (0,1 g, 0,25 mmol) en EtOH (15 ml) bajo  $\text{N}_2$  a TA. Después de agitar a 50 psi de  $\text{H}_2$  durante la noche, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó mediante *prep*-HPLC para dar 50 mg (50 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ , 403; Encontrado, 403.

Ejemplo 198: Ácido 3-(((4R)-7-(1-feniletetil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ , 389; Encontrado, 389.

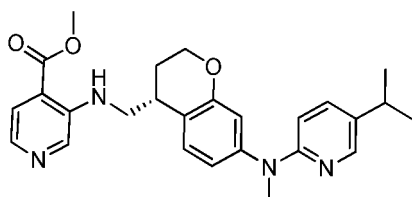
Preparación 199a: 5-isopropil-N-metilpiridin-2-amina



Una solución de 5-isopropil-piridin-2-ilamina (0,5 g, 3,67 mmol) en THF seco se purgó con  $\text{N}_2$  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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 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  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2$ , 151; Encontrado, 151.

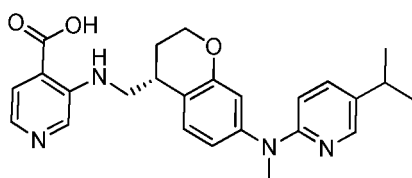


Preparación 199b: 3-(((4R)-7-{metil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



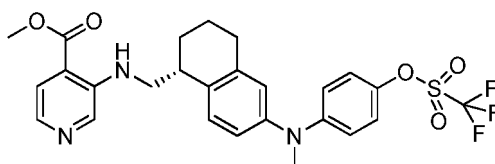
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 65 % a partir de la Preparación 126b y 5-isopropil-N-metilpiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{30}N_4O_3$ , 447; Encontrado, 447.

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



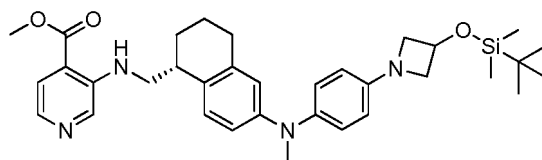
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 82 % a partir de la Preparación 199b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,16 (6H, d,  $J = 7,2$  Hz), 1,85-1,93 (1H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,73-2,84 (1H, m), 3,09-3,16 (1H, m), 3,32 (3H, 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  $C_{25}H_{28}N_4O_3$ , 433; Encontrado, 433.

Preparación 200a: 3-(((1R)-6-{metil[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



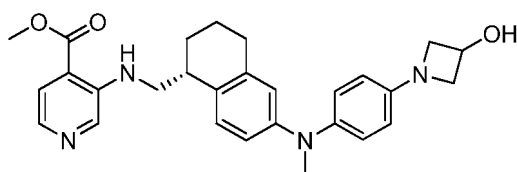
A una solución de la Preparación 165c (576 mg, 1,37 mmol) y piridina (217 mg, 2,75 mmol) en THF (10 ml) se añadió  $Tf_2O$  (407 mg, 1,44 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 2:1) para dar 553 mg (73 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{26}F_3N_3O_5S$ , 550; Encontrado, 550.

Preparación 200b: 3-(((1R)-6-{[4-{3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]azetidín-1-il}fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



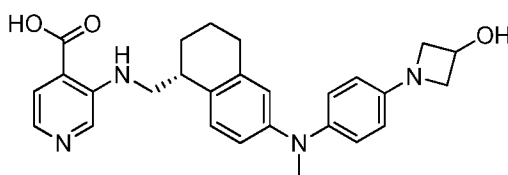
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55 % a partir de la Preparación 200a y 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]azetidina de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{34}H_{46}N_4O_3Si$ , 587; Encontrado, 587.

Preparación 200c: 3-(((1R)-6-{[4-(3-hidroxiazetidín-1-il)fenil](metil)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



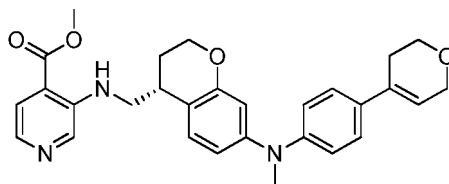
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 89 % a partir de la Preparación 200b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 165c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 473; Encontrado, 473.

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



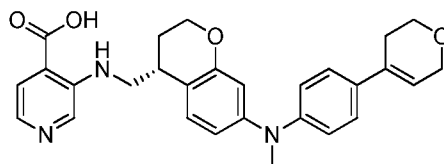
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95 % a partir de la Preparación 200c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,58-1,79 (4H, m), 2,56-2,60 (2H, m), 2,92-2,95 (1H, m), 3,09 (3H, s), 3,26-3,32 (1H, m), 3,35-3,58 (4H, m), 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 459; Encontrado, 459.

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



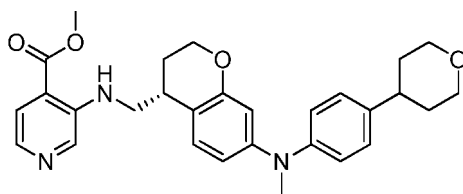
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 49 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 174a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 486; Encontrado, 486.

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



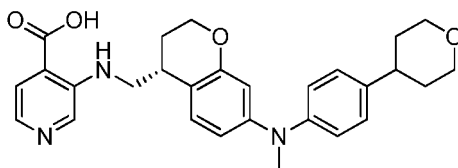
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 83 % a partir de la Preparación 201a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,86-1,98 (2H, m), 2,38-2,40 (2H, m), 3,03-3,08 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,42-3,50 (1H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 472; Encontrado, 472.

Preparación 202a: 3-(((4R)-7-(metil[4-(oxan-4-il)fenil]amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



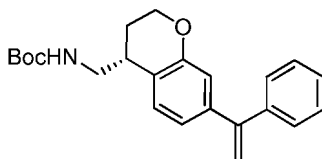
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 42 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 175a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 488; Encontrado, 488.

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



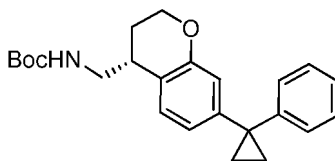
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 96 % a partir de la Preparación 202a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,59-1,67 (4H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,67-2,70 (1H, m), 3,00-3,04 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,39-3,46 (3H, m), 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 474; Encontrado, 474.

Preparación 203a: N-([(4R)-7-(1-feniletetil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)carbamato de terc-butilo



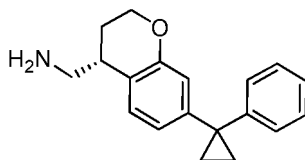
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 87 % a partir de la Preparación 18d y 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenil-vinil)-[1,3,2]dioxaborolano de acuerdo con el procedimiento para Preparación 198a. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>, 309; Encontrado, 309.

Preparación 203b: N-([(4R)-7-(1-fenilciclopropil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)carbamato de terc-butilo



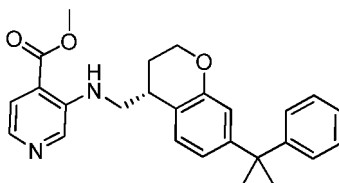
Se purgó una solución de la Preparación 203a (0,2 g, 0,548 mmol) en DCE (5 mL) con N<sub>2</sub> y enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota dietil zinc (3,3 mL, 3,3 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota diyodometano (1,76 g, 6,576 mmol). La mezcla de reacción 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. 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 C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>, 323; Encontrado, 323.

Preparación 203c: [(4R)-7-(1-fenilciclopropil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metanamina



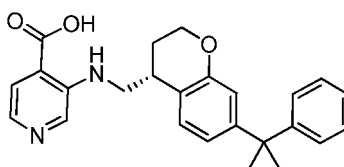
Una mezcla a partir de la Preparación 203b (30 mg) en una solución de HCl (2,0 M en EtOAc, 10 mL) se agitó durante 2 h a TA. La solución se concentró y se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. Calculado para  $C_{19}H_{21}NO$ , 263; Encontrado, 263.

Preparación 203d: 3-(((4R)-7-(1-fenilciclopropil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



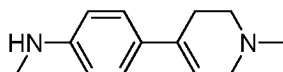
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 40 % a partir de la Preparación 203c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{26}N_2O_3$ , 415; Encontrado, 415.

Ejemplo 203: Ácido 3-(((4R)-7-(1-fenilciclopropil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metilamino)piridina-4-carboxílico



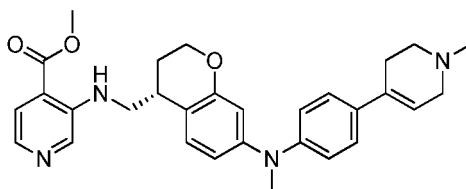
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 63 % a partir de la Preparación 203d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,19 (4H, s), 1,80-1,87 (1H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 3,42-3,51 (1H, m), 3,62-3,69 (1H, m), 4,08-4,20 (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,  $J = 5,1$  Hz), 7,84 (1H, d,  $J = 5,1$  Hz), 8,40 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{24}N_2O_3$ , 401; Encontrado, 401.

Preparación 204a: N-metil-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)anilina



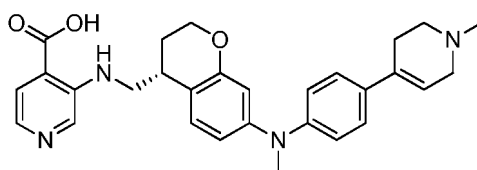
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 37 %, con el uso de éster pinacol del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico, de acuerdo con el procedimiento general para la preparación a partir de la Preparación 174a. [M+H] Calculado para  $C_{13}H_{18}N_2$ , 203; Encontrado, 203.

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-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



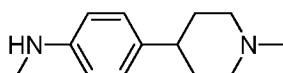
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 20 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 204a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{30}H_{34}N_4O_3$ , 499; Encontrado, 499.

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-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



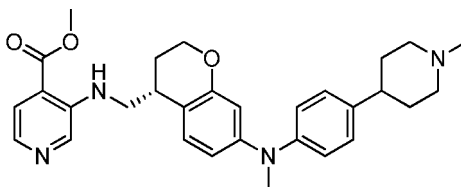
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 16 % a partir de la Preparación 204b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,82-1,98 (m, 2 H), 2,77-3,04 (m, 6 H), 3,04-3,08 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,30-3,76 (m, 5H), 4,11-4,16 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 6,43 (d, 1H,  $J = 2,1\text{Hz}$ ), 6,55 (dd, 1H,  $J = 2,1\text{Hz}$ , 8,1Hz), 6,91 (d, 2H,  $J = 8,7\text{ Hz}$ ), 7,21 (d, 1H,  $J = 7,8\text{ Hz}$ ), 7,35 (d, 2H,  $J = 8,7\text{ Hz}$ ), 7,55 (d, 1H,  $J = 5,4\text{ Hz}$ ), 7,81 (d, 1H,  $J = 4,8\text{ Hz}$ ), 8,36 (s, 1H). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ , 485; Encontrado, 485.

Preparación 205a: N-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina



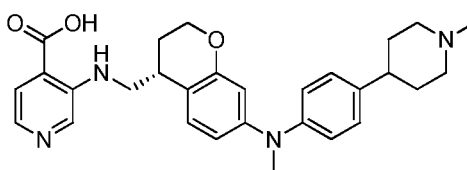
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 204a de acuerdo con el procedimiento general a partir de la Preparación 175a. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2$ , 205; Encontrado, 205.

Preparación 205b: 3-({[(4R)-7-{metil[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxilato de metilo



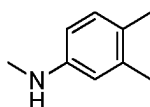
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 18 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 205a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$ , 501; Encontrado, 501.

Ejemplo 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



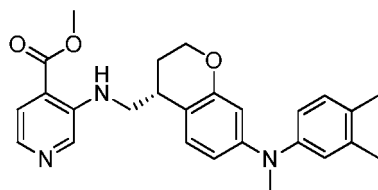
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 14 % a partir de la Preparación 205b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,90-1,93 (m, 6 H), 2,72 (s, 3 H), 3,00-3,03 (m, 3 H), 3,16 (s, 3H), 3,39-3,61 (m, 5H), 4,09-4,10 (m, 2H), 6,29 (d, 1H,  $J = 2,1\text{Hz}$ ), 6,43 (dd, 1H,  $J = 2,1$ , 8,7 Hz), 6,96 (d, 2 H,  $J = 8,4\text{ Hz}$ ), 7,14 (d, 3 H,  $J = 8,7\text{ Hz}$ ), 7,56 (d, 1H,  $J = 5,4\text{ Hz}$ ), 7,82 (d, 1H,  $J = 5,1\text{Hz}$ ), 8,36 (s, 1H). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ , 487; Encontrado, 487.

Preparación 206a: N,3,4-trimetilanilina



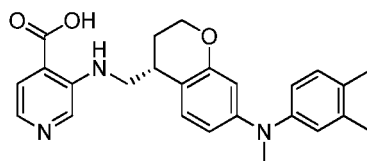
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 33 % a partir de 3,4-dimetilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}$ , 136; Encontrado, 136.

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



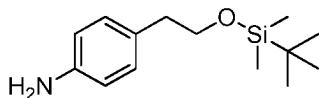
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 43 % a partir de la Preparación 126b y N,3,4-trimetilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{29}N_3O_3$ , 432; Encontrado, 432.

Ejemplo 206: Ácido 3-(((4R)-7-[(3,4-dimetilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



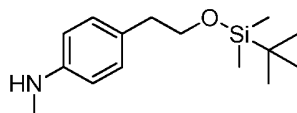
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 87 % a partir de la Preparación 206b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,79-1,97 (2H, m), 2,16 (6H, s), 2,99-3,03 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,39-3,48 (1H, m), 3,59-3,65 (1H, m), 4,05-4,17 (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  $C_{25}H_{27}N_3O_3$ , 418; Encontrado, 418.

Preparación 207a: 4-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)anilina



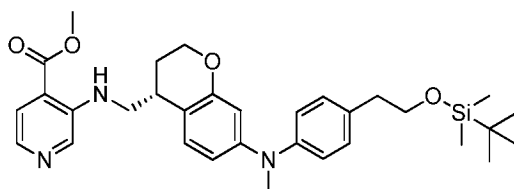
El compuesto del título se preparó con un rendimiento cuantitativo a partir de 2-(4-aminofenil)etan-1-ol de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 165a. [M+H] Calculado para  $C_{14}H_{25}NOSi$ , 252; Encontrado, 252.

Preparación 207b: 4-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-N-metilanilina



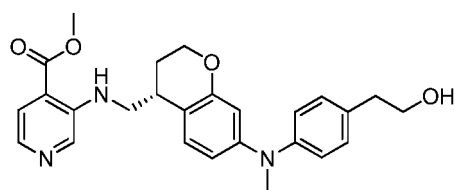
El compuesto del título se preparó con un rendimiento global del 49 % a partir de 4-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)anilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $C_{15}H_{27}NOSi$ , 266; Encontrado, 266.

Preparación 207c: 3-(((4R)-7-[(4-{2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil}fenil)-(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



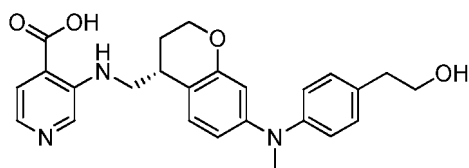
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 39 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 207b de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{32}H_{43}N_3O_4Si$ , 562; Encontrado, 562.

Preparación 207d: 3-(((4R)-7-[(4-(2-hidroxietil)fenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



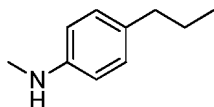
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 80 % a partir de la Preparación 207c de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 165c. [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{29}N_3O_4$ , 448; Encontrado, 448.

Ejemplo 207: Ácido 3-((4R)-7-((4-(2-hidroxiethyl)fenil)(metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



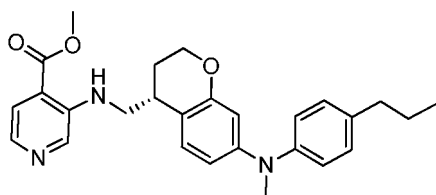
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95 % a partir de la Preparación 207d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,79-1,95 (2H, m), 2,65 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 3,01-3,04 (1H, m), 3,12 (3H, s), 3,43-3,48 (1H, m), 3,53-3,66 (3H, 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,  $J = 5,1$  Hz), 7,83 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz), 8,38 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{27}N_3O_4$ , 434; Encontrado, 434.

Preparación 208a: N-metil-4-propilanilina



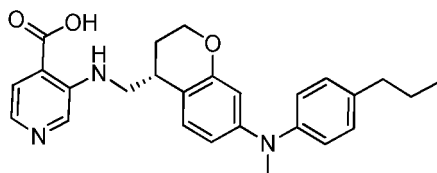
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 95 % a partir de 4-propilanilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $C_{10}H_{15}N$ , 150; Encontrado, 150.

Preparación 208b: 3-((4R)-7-[metil(4-propilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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  $C_{27}H_{31}N_3O_3$ , 446; Encontrado, 446.

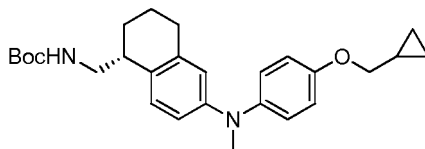
Ejemplo 208: Ácido 3-((4R)-7-[metil(4-propilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



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- $d_6$ ):  $\delta$  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,

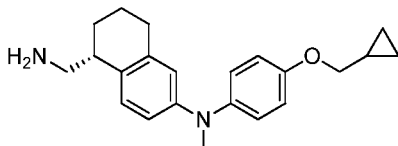
d,  $J = 8,4$  Hz), 7,56 (1H, d,  $J = 5,1$ Hz), 7,84 (1H, d,  $J = 5,1$ Hz), 8,39 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{29}N_3O_3$ , 432; Encontrado, 432.

Preparación 209a: N-(((1R)-6-([4-(ciclopropilmetoxi)fenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)carbamato de terc-butilo



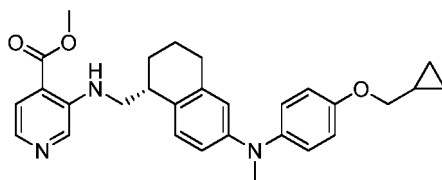
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 66 % a partir de 4-(ciclopropilmetoxi)-N-metilanilina y la Preparación 6d de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 9a. [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{36}N_2O_3$ , 437; Encontrado, 437.

Preparación 209b: (5R)-5-(aminometil)-N-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina



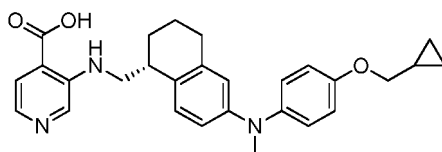
El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de la Preparación 209a de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 43b. [M+H] Calculado para  $C_{22}H_{28}N_2O$ , 337; Encontrado, 337.

Preparación 209c: 3-(((1R)-6-([4-(ciclopropilmetoxi)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 72 % a partir de la Preparación 209b de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4d. [M+H] Calculado para  $C_{29}H_{33}N_3O_3$ , 472; Encontrado, 472.

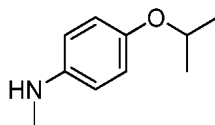
Ejemplo 209: Ácido 3-(((1R)-6-([4-(ciclopropilmetoxi)fenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



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- $d_6$ ):  $\delta$  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  $C_{28}H_{31}N_3O_3$ , 458; Encontrado, 458.

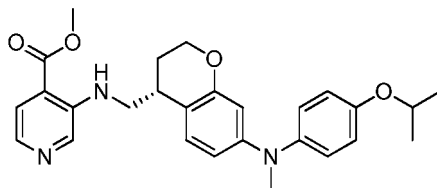
Preparación 210a: 4-isopropoxi-N-metilanilina





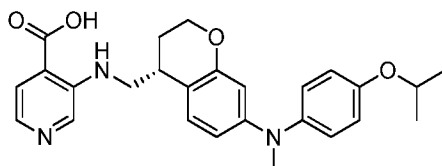
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 96 % a partir de 4-isopropoxianilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $C_{10}H_{15}NO$ , 166; Encontrado, 166.

Preparación 210b: 3-(((4R)-7-{metil[4-(propan-2-iloxi)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



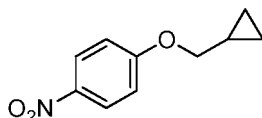
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 45 % a partir de la Preparación 126b y 4-isopropoxi-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento general esbozado para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{31}N_3O_4$ , 462; Encontrado, 462.

Ejemplo 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



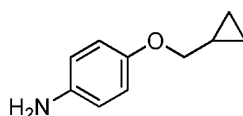
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 78 % a partir de la Preparación 210b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,26 (6H, d,  $J$  = 6,0 Hz), 1,79-1,86 (1H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 2,97-3,05 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,40-3,46 (1H, 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  $C_{26}H_{29}N_3O_4$ , 448; Encontrado, 448.

Preparación 211a: 1-(clorolmetox)-4-nitrobenceno



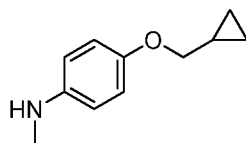
Se añadió 4-nitrofenol (5,0 g, 35,9 mmol) a una suspensión de (bromometil)ciclopropano (10,7 g, 79,07 mmol) y  $K_2CO_3$  (19,9 g, 143,76 mmol) en DMF (80 mL) y la reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL 3 3). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía 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  $C_{10}H_{11}NO_3$ , 194; Encontrado, 194.

Preparación 211b: 4-(ciclopropilmetoxi)anilina



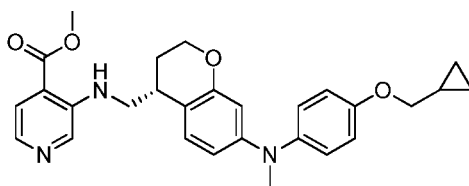
Pd al 10 %/C (680 mg) se añadió a una solución de la Preparación 211a (6,77 g, 35,1 mmol) en EtOAc (70 mL) bajo  $N_2$  y la mezcla de reacción se agitó bajo  $H_2$  a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar 5,72 g (100 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para  $C_{10}H_{13}NO$ , 164; Encontrado, 164.

Preparación 211c: 4-(ciclopropilmetoxi)-N-metilanilina



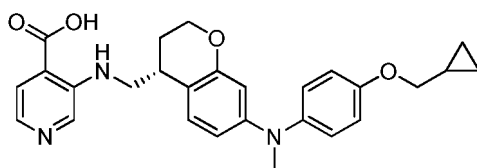
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 91 % a partir de la Preparación 211b de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $C_{11}H_{15}NO$ , 178; Encontrado, 178.

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



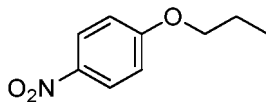
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 211c de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{28}H_{31}N_3O_4$ , 474; Encontrado, 474.

Ejemplo 211: Ácido 3-(((4R)-7-[[4-(ciclopropilmetoxi)fenil](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



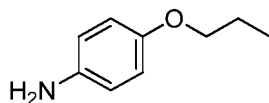
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 89 % a partir de la Preparación 210b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,29-0,34 (2H, m), 0,53-0,60 (2H, m), 1,16-1,24 (1H, m), 1,77-2,01 (2H, m), 2,96-3,05 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,39-3,47 (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,  $J$  = 5,1 Hz), 7,83 (1H, d,  $J$  = 5,1 Hz), 8,37 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{29}N_3O_4$ , 460; Encontrado, 460.

Preparación 212a: 1-nitro-4-propoxibenceno



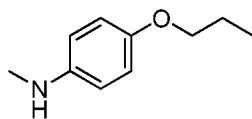
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98 % de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 211a. [M+H] Calculado para  $C_9H_{11}NO_3$ , 182; Encontrado, 182.

Preparación 212b: 4-propoxianilina



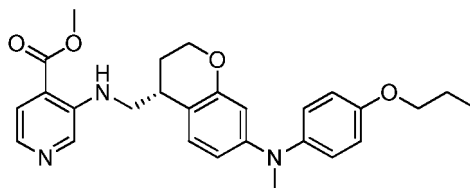
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 100 % a partir de la Preparación 212a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 211b. [M+H] Calculado para  $C_9H_{13}NO$ , 152; Encontrado, 152.

Preparación 212c: N-metil-4-propoxianilina



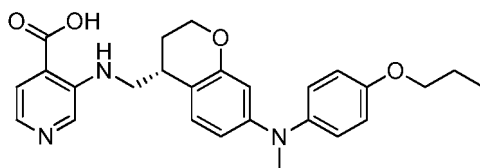
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 86 % a partir de 4-propoxianilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $C_{10}H_{15}NO$ , 166; Encontrado, 166.

Preparación 212d: 3-(((4R)-7-[metil(4-propoxifenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



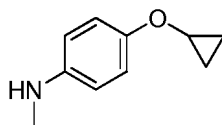
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 56 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 212c de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{28}H_{31}N_3O_4$ , 462; Encontrado, 462.

Ejemplo 212: Ácido 3-(((4R)-7-[metil(4-propoxifenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



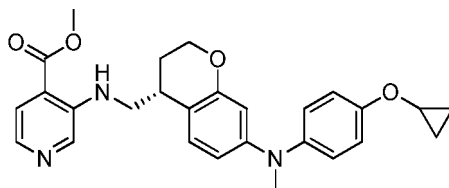
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 88 % a partir de la Preparación 212d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,95 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,68-1,96 (4H, m), 2,99-3,03 (1H, m), 3,12 (3H, s), 3,40-3,47 (1H, m), 3,59-3,65 (1H, 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,  $J = 5,1$ Hz), 7,84 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz), 8,39 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{29}N_3O_4$ , 448; Encontrado, 448.

Preparación 213a: 4-ciclopropoxi-N-metilanilina



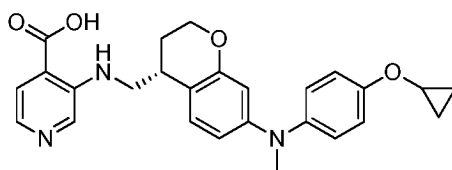
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 17 % a partir de 1-bromo-4-ciclopropoxibenceno de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 187a. [M+H] Calculado para  $C_{10}H_{13}NO$ , 164; Encontrado, 164.

Preparación 213b: 3-(((4R)-7-[(4-ciclopropoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



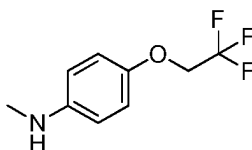
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 22 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 213a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{29}N_3O_4$ , 460; Encontrado, 460.

Ejemplo 213: Ácido 3-(((4R)-7-[(4-ciclopropoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



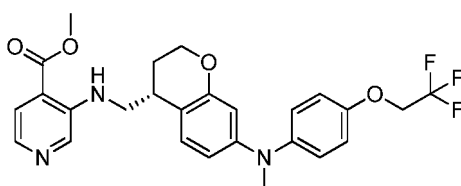
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 59 % a partir de la Preparación 213b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,62-0,68 (2H, m), 0,73-0,80 (2H, m), 1,77-2,01 (2H, m), 2,96-3,05 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,39-3,47 (1H, 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  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ , 446; Encontrado, 446.

Preparación 214a: N-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina



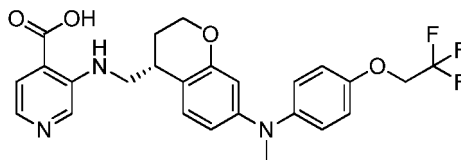
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del 98 % a partir de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 127a. [M+H] Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ , 206; Encontrado, 206.

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



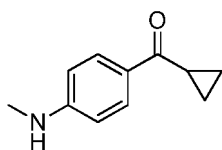
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 35 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 214a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ , 502; Encontrado, 502.

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



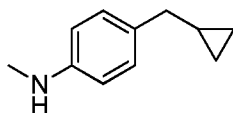
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 62 % a partir de la Preparación 214b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,78-2,03 (2H, m), 2,98-3,07 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,41-3,49 (1H, m), 3,60-3,67 (1H, m), 4,05-4,20 (2H, 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  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ , 488; Encontrado, 488.

Preparación 215a: ciclopropil(4-(metilamino)fenil)metanona



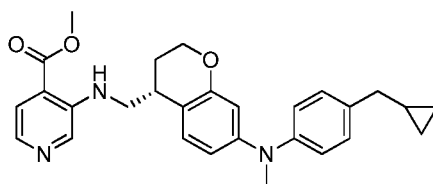
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 57 % a partir de 4-bromofenilciclopropil cetona de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 187a. [M+H] Calculado para  $C_{11}H_{13}NO$ , 176; Encontrado, 176.

Preparación 215b: 4-(ciclopropilmetil)-N-metilanilina



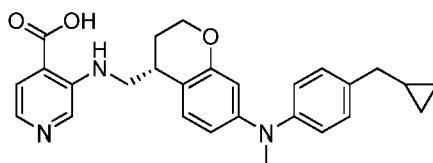
Se añadieron la preparación 215a (0,5 g, 2,85 mmol), monohidrato de hidrazina (0,3 ml) e hidróxido de potasio (0,4 g) a etilenglicol (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación, se hirvió el monohidrato de hidrazina y el agua mediante calentamiento durante 2 h. La mezcla de reacción 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 ( $Na_2SO_4$ ) 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  $C_{11}H_{15}N$ , 162; Encontrado, 162.

Preparación 215c: 3-(((4R)-7-[[4-(ciclopropilmetil)fenil](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



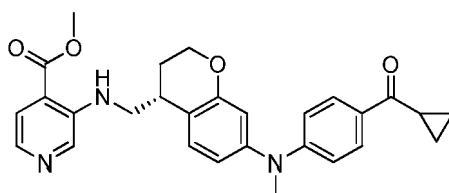
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 40 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 215b de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H] Calculado para  $C_{28}H_{31}N_3O_3$ , 458; Encontrado, 458.

Ejemplo 215: 3-Ácido 3-(((4R)-7-[[4-(ciclopropilmetil)fenil](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



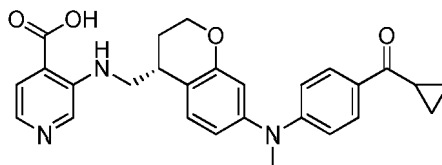
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 85 % a partir de la Preparación 215c de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  0,15-0,21 (2H, m), 0,43-0,50 (2H, m), 0,90-1,01 (1H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 1,91-2,03 (1H, m), 2,45 (2H, d,  $J = 7,2$  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  $C_{27}H_{29}N_3O_3$ , 444; Encontrado, 444.

Preparación 216a: 3-(((4R)-7-[[4-(ciclopropanocarbonilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



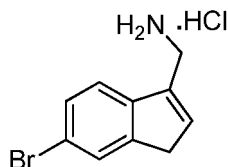
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 58 % a partir de la Preparación 126b y la Preparación 215a de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 126c. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 472; Encontrado, 472.

Ejemplo 216: Ácido 3-(((4R)-7-[(4-ciclopropanocarbonilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-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. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 458; Encontrado, 458.

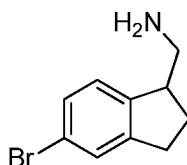
Preparación 217a: (solo como referencia) clorhidrato de (6-bromo-1H-inden-3-il)metanamina,



A una solución de 5-bromo-1-indanona (10,0 g, 47,4 mmol) y ZnI<sub>2</sub> (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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío* para dar un aceite marrón.

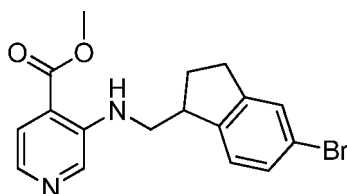
A una solución de este aceite marrón en tolueno (50 mL) se le añadió HCl/dioxano (30 mL, 1,0 M) y la reacción se agitó a reflujo durante 10 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración para dar 8,6 g (70 %) del compuesto del título en bruto como un sólido amarillo. [M+H]<sup>+</sup> Calculado C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrN, 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 H<sub>2</sub>. Después de la filtración, el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo se diluyó con EtOAc y se basificó a pH 8 con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 2,2 g (85 %) del compuesto del título en forma de un aceite marrón. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrN, 226, 228; Encontrado, 226, 228.

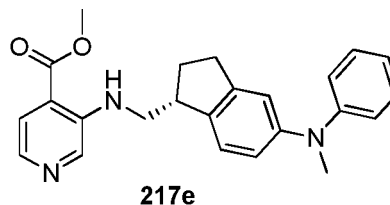
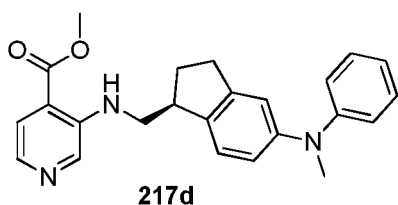
Preparación 217c: (solo como referencia) 3-(((5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (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  $\text{N}_2$ . 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 cromatografía 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.

Preparación 217d: (solo como referencia) 3-(((1S)-5-[metil(fenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

Preparación 217e: (solo como referencia) 3-(((1R)-5-[metil(fenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

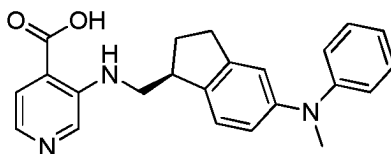


A una suspensión a partir de la Preparación 217c (380 mg, 1,05 mmol), *N*- metil anilina (135 mg, 1,26 mmol), Xantphos (91 mg, 0,16 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (479 mg, 1,47 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (48 mg, 0,053 mmol) a TA bajo  $\text{N}_2$ . La reacción se agitó a reflujo durante la noche. Después de la filtración, el disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía 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.

[1686] La separación mediante prep-HPLC quiral (Columna: Chiralcel: IC 5  $\mu\text{m}$  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.

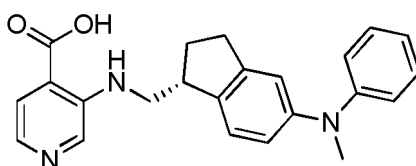
Los siguientes ejemplos 217-233 son ejemplos de referencia, que no forman parte de la invención.

Ejemplo 217: Ácido 3-(((1S)-5-[metil(fenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



A una solución de la Preparación 217d (40 mg, 0,10 mmol) en THF (5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (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.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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,  $J$  = 5,1 Hz), 8,32 (1H, s). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ , 374; Encontrado, 374.

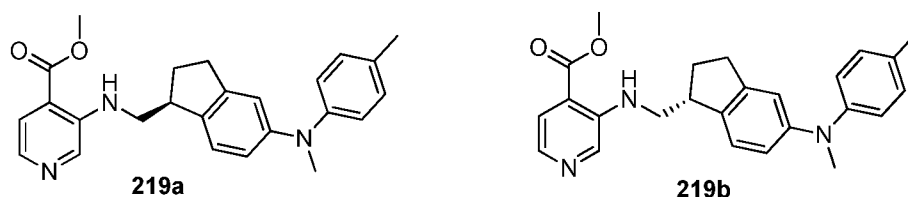
Ejemplo 218: Ácido 3-(((1R)-5-[metil(fenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



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. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 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

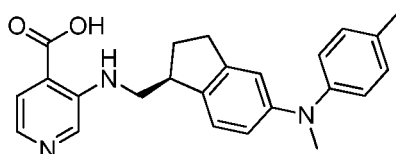
Preparación 219b: 3-(((1R)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 402; Encontrado, 402.

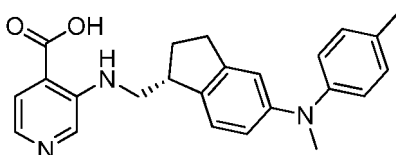
La separación por HPLC de preparación quiral (columna: Chiralcel: IC 5 um 4,6\*250 mm, fase móvil: Hex: EtOH = 60:40, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: ambiente) dio Preparación 219a (6,536 min, rendimiento de 43 %) y Preparación 219b (7,378 min, rendimiento de 40 %), cada una como un aceite amarillo.

Ejemplo 219: Ácido 3-(((1S)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



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. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 388; Encontrado, 388.

Ejemplo 220: Ácido 3-(((1R)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

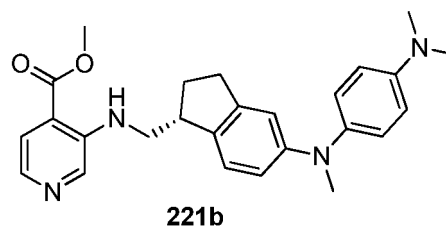
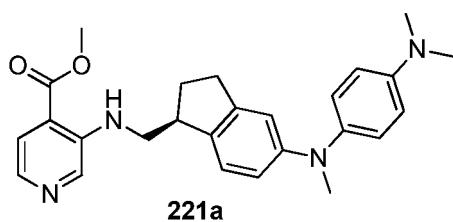


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 75 % a partir de la Preparación 219a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,77-1,83 (1H, m), 2,16-2,28 (4H, m), 2,69-2,93 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,29-3,39 (2H, m), 3,57-3,59 (1H, 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 388; Encontrado, 388.

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

Preparación 221b: 3-(((1R)-5-[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

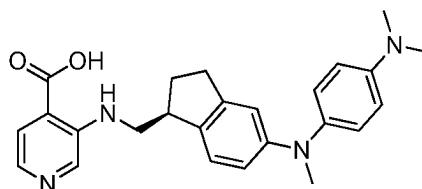




El racemato de los compuestos del título se preparó con un rendimiento de 34 % a partir de la Preparación 217c y 1-*N*,1-*N*,4-*N*-trimetilbenceno-1,4-diamina de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 217d y 217e. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 431; Encontrado, 431.

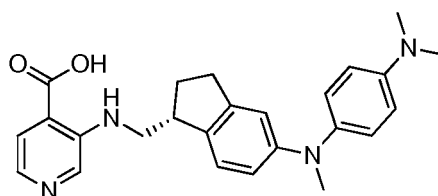
La separación por HPLC de preparación quiral (Columna: Chiralcel: ID 5 um 4,6\*250 mm, Fase móvil: Hex:IPA = 50:50, W: 230 nm, T: 30 °C) dio la Preparación 221a (10,573 min, 40 % de rendimiento) y Preparación 221b (13,379 min, rendimiento de 42 %), cada uno como un aceite amarillo.

Ejemplo 221: Ácido 3-(((1S)-5-[[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



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. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 417; Encontrado, 417.

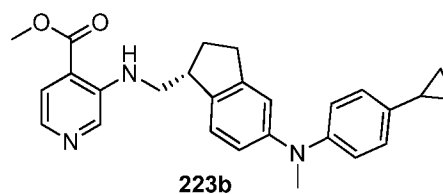
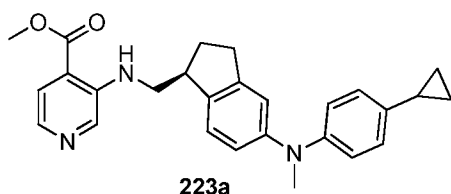
Ejemplo 222: Ácido 3-(((1R)-5-[[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



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. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 417; Encontrado, 417.

Preparación 223a: 3-(((1S)-5-[[4-(ciclopropilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

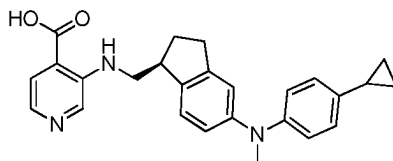
Preparación 223b: 3-(((1R)-5-[[4-(ciclopropilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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 C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 428; Encontrado, 428.

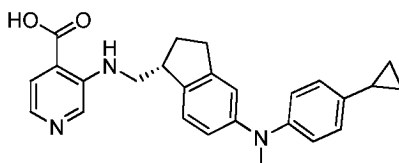
La separación por HPLC quiral (columna: Chiralcel: ID 5  $\mu$ m 4,6\*250 mm, Fase móvil: Hex:IPA = 70:30, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio Preparación 223a (9,737 min, rendimiento de 32 %) y Preparación 223b (11,171 min, rendimiento de 29 %), cada una como un aceite amarillo.

Ejemplo 223: Ácido 3-(((1S)-5-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



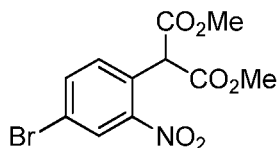
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 78 % a partir de la Preparación 223a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  0,52-0,61 (2H, m), 0,86-0,91 (2H, m), 1,23 (1H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 2,22-2,25 (1H, m), 2,76-2,78 (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 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 414; Encontrado, 414.

Ejemplo 224: Ácido 3-(((1R)-5-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



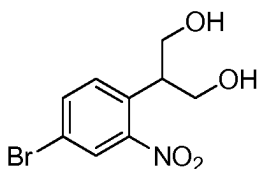
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 91 % a partir de la Preparación 223b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  0,52-0,61 (2H, m), 0,86-0,91 (2H, m), 1,23 (1H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 2,22-2,25 (1H, m), 2,76-2,78 (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 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 414; Encontrado, 414.

Preparación 225a: 2-(4-bromo-2-nitrofenil)propanodioato de 1,3-dimetilo



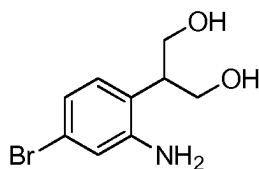
A una solución de malonato de dimetilo (7,8 mL, 68,2 mmol) en DME (100 ml) a 0 °C se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,6 g, 91,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se añadió 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (10,0 g, 45,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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 C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>6</sub>, 332, 334; Encontrado, 332, 334.

Preparación 225b: 2-(4-bromo-2-nitrofenil)propano-1,3-diol



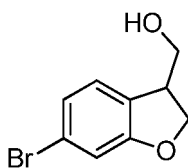
A una solución de la Preparación 225a (500 mg, 1,5 mmol) en dioxano (20 mL) se le añadió  $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$  (2,3 mL, 1,0 M en THF, 2,3 mmol) a TA. La reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 mL), se basificó a pH 5 con una solución  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. y se extrajo con EtOAc (50 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_4$ , 276, 278; Encontrado, 276, 278.

Preparación 225c: 2-(2-amino-4-bromofenil)propano-1,3-diol



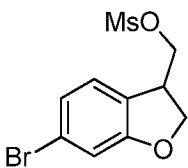
A una suspensión a partir de la Preparación 225b (100 mg, 0,36 mmol) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mg, 0,18 mmol) en dioxano (20 mL), se añadió Fe (203 mg, 3,60 mmol) a TA. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ , 246, 248; Encontrado, 246, 248.

Preparación 225d: (6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metanol



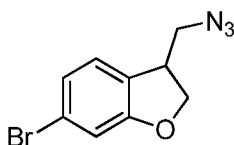
A una solución de la Preparación 225c (200 mg, 0,81 mmol) en agua (4 mL) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 mL) conc. se añadió una solución de  $\text{NaNO}_2$  (61 mg, 0,89 mmol) en agua (2 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 1,5 h y a 50 °C durante 10 min. La reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), se basificó a pH 5 con una solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con EtOAc (30 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

Preparación 225e: metanosulfonato de (6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metilo



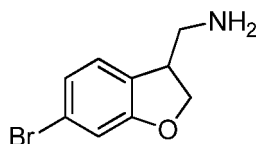
A una solución de la Preparación 225d (520 mg, 2,3 mmol) en piridina (0,5 mL) y DCM (20 mL) se le añadió  $\text{MsCl}$  (0,2 mL, 2,7 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,1 N (10 mL 3 2) y salmuera (50 mL), secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron para dar 650 mg (93 %) del compuesto del título en bruto como un sólido amarillo.

Preparación 225f: 3-(azidometil)-6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofurano



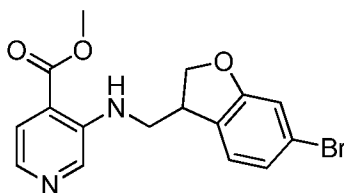
A una solución de la Preparación 225e (200 mg, 0,65 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió NaN<sub>3</sub> (47 mg, 0,72 mmol) a TA. La reacción se agitó a 55 °C durante la noche. La solución se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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).

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 PPh<sub>3</sub> (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 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (30 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar 50 mg (78 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrNO, 228, 230; Encontrado, 228, 230.

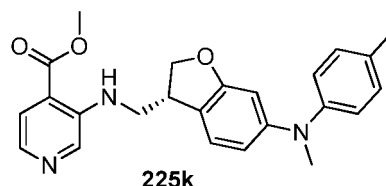
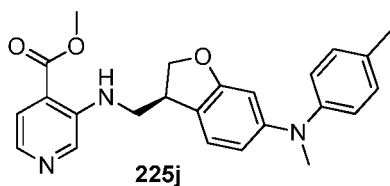
Preparación 225h: 3-(((6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 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

Preparación 225k: 3-(((3R)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

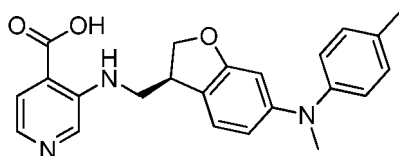


El racemato de los compuestos del título se preparó con un rendimiento de 60 % a partir de la Preparación 225h y *N*-metil-*p*-toluidina de acuerdo con el procedimiento de las Preparaciones 217d y 217e. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 404; Encontrado, 404.

Separación mediante prep-HPLC 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 225j (7,814 min, rendimiento de 33 %) y la Preparación 225k (10,720 min, rendimiento de 38 %), cada una como un aceite amarillo.

Ejemplo 225: Ácido 3-(((3S)-6-[metil(4-metilfenil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico

5



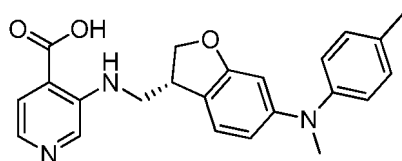
10

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.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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,  $J = 8,1$  Hz), 7,08-7,14 (3H, m), 7,54 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz), 7,83 (1H, d,  $J = 5,1$  Hz), 8,33 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ , 390; Encontrado, 390.

15

Ejemplo 226: Ácido 3-(((3R)-6-[metil(4-metilfenil)aminol-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico

20



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.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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,  $J = 8,1$  Hz), 7,08-7,14 (3H, m), 7,54 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz), 7,83 (1H, d,  $J = 5,1$  Hz), 8,33 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ , 390; Encontrado, 390.

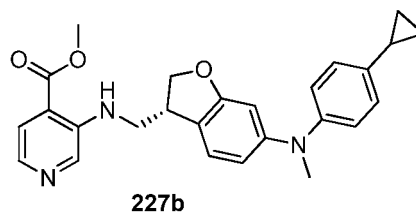
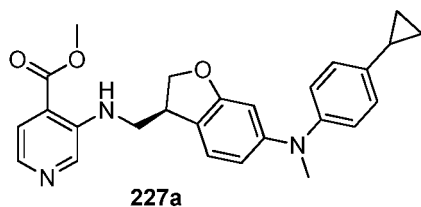
30

Preparación 227a: 3-(((3S)-6-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

35

Preparación 227b: 3-(((3R)-6-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo

40



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.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ , 404; Encontrado, 404.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ , 430; Encontrado, 430.

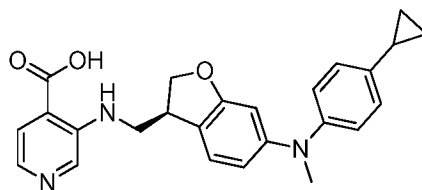
50

La separación mediante HPLC preparativa quiral (Columna: Chiralcel: IC 5  $\mu\text{m}$  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

60

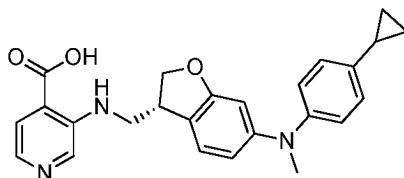


65

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.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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-

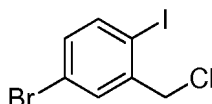
6,33 (2H, m), 6,91 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 6,98 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,12 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,54 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz), 7,83 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz), 8,35 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{25}N_3O_3$ , 416; Encontrado, 416.

Ejemplo 228: Ácido 3-([[(3R)-6-[(4-ciclopropilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico



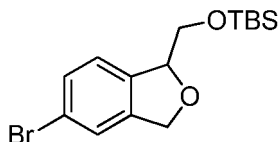
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 94 % a partir de la Preparación 227b de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,57-0,62 (2H, m), 0,85-0,91 (2H, m), 1,82-1,87 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,48 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz), 3,67-3,71 (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.

Preparación 229a: 4-bromo-2-(clorometil)-1-yodobenceno



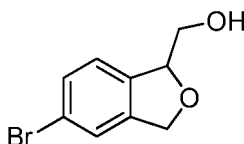
A una solución de (5-bromo-2-yodofenil)metanol (1,4 g, 4,5 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió  $SOCl_2$  (3,2 g, 26,9 mmol) a 0 °C y la reacción fue se agita a TA durante la noche. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE) para dar 1,2 g (81 %) del compuesto del título como un sólido marrón.

Preparación 229b: [(5-bromo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)metoxi](terc-butil)dimetilsilano



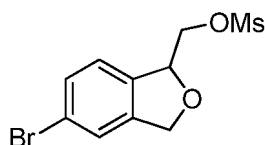
A una solución de la Preparación 229a (1,0 g, 3,0 mmol) en THF (25 mL) se le añadió  $i\text{-PrMgBr}$  (1,6 mL, 2,0 M en THF, 3,2 mmol) a -10 °C y la mezcla se agitó durante 2 min. Se añadió (terc-butil-dimetilsiloxi)acetaldehído (578 g, 3,3 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después se calentó a reflujo 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,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  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.

Preparación 229c: (5-bromo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)metanol



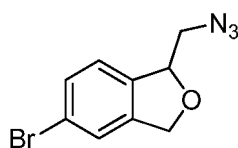
A una solución de la Preparación 229b (5,0 g, 14,6 mmol) en THF (100 mL) se añadió TBAF (27,4 mL, 1,0 M en THF, 24,7 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 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.

Preparación 229d: metanosulfonato de (5-bromo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)metilo



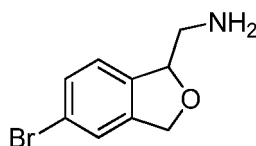
A una solución de la Preparación 229c (5,0 g, 13,2 mmol) en piridina (3 mL) y DCM (100 mL) se le añadió MsCl (1,2 mL, 15,8 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a TA durante la noche. La solución se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (50 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,1 N (20 mL 3 2) y salmuera (50 mL), secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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



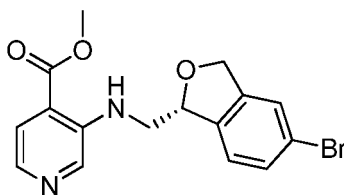
A una solución de la Preparación 229d (4,0 g, 13,1 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió NaN<sub>3</sub> (898 mg, 13,8 mmol) a TA y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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.

Preparación 229f: (5-bromo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)metanamina



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<sub>3</sub> (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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (50 mL 3 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se concentraron para dar 1,0 g (59 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrNO, 228, 230; Encontrado, 228, 230.

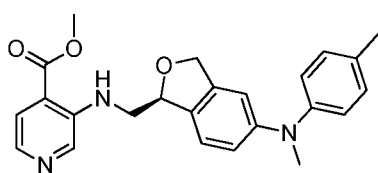
Preparación 229g: 3-(((5-bromo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



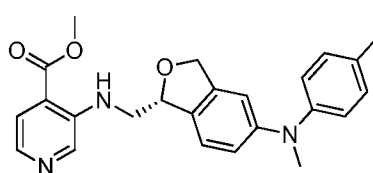
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 53 % a partir de la Preparación 229f de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 217c. [M+H] Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 363,365; Encontrado, 363, 365.

Preparación 229h: 3-(((1S)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo; y

Preparación 229j: 3-(((1S)-5-[(4-metilfenil)amino]-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



229h

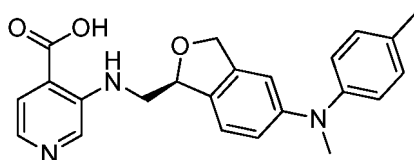


229j

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  $C_{24}H_{25}N_3O_3$ , 404; Encontrado, 404.

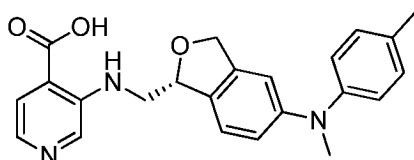
[1756] La separación mediante prep-HPLC quiral (columna: Chiralcel: IE 5  $\mu$ m 4,6\*250 mm, Fase móvil: Hex:EtOH = 50:50, F: 1,0 mL/min, W: 230 nm, T: 30 °C) dio la Preparación 229h (9,673 min, rendimiento de 16 %) y la Preparación 229j (11,741 min, rendimiento de 18 %), cada una como un aceite amarillo.

Ejemplo 229: Ácido 3-(((1S)-5-[metil(4-metilfenil)amino]-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico



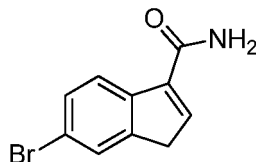
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 90 % a partir de la Preparación 229h de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,26 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,48-3,54 (1H, m), 3,74-3,78 (1H, m), 4,90-4,99 (2H, m), 5,33-5,35 (1H, m), 6,78-6,80 (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  $C_{23}H_{23}N_3O_3$ , 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- $d_6$ ):  $\delta$  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  $C_{23}H_{23}N_3O_3$ , 390; Encontrado, 390.

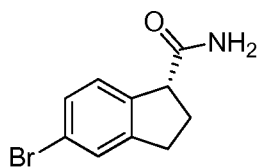
Preparación 231a: 6-bromo-1H-indeno-3-carboxamida



A una solución de 5-bromo-1-indanona (50 g, 0,23 mol) en tolueno (2000 mL) se añadió  $ZnI_2$  (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 reflujo 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  $H_2SO_4$  (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 trituroó 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  $C_{10}H_8BrNO$ , 238, 240; Encontrado, 238, 240.

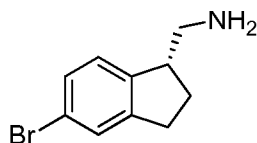
Preparación 231b: (1R)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxamida





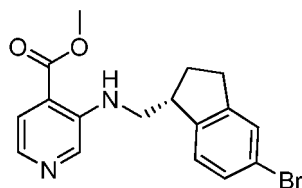
A una solución de la Preparación 231a (5,0 g, 21 mmol) en MeOH/THF (200 ml, 1:1) se le añadió Ru(OAc)<sub>2</sub>[s-binap] (250 mg). La mezcla se agitó durante la noche a 60 °C bajo 5,0 M Pa de hidrógeno. La mezcla se filtró y se concentró para dar 5,3 g (100 %) del compuesto del título crudo como un sólido marrón (ee > 95 %). [M+H] Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrNO, 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



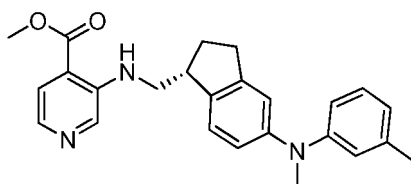
A una solución de la Preparación 231b (5,3 g, 22 mmol) en THF (50 mL) se le añadió BH<sub>3</sub>-THF (110 ml, 110 mmol, 1,0 M). La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 4,27 g (85 %) del compuesto del título como un aceite marrón. [M+H] Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrN, 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



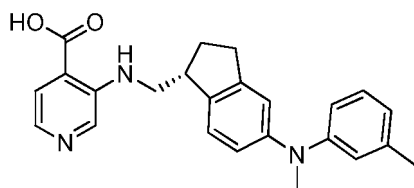
A una solución de la Preparación 231c (4,27 g, 18,9 mmol) en tolueno (100 mL) se le añadió 3-bromoisonico-tinato de metilo (4,9 g, 23 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,6 g, 26 mmol), Xantphos (655 mg, 1,13 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (348 mg, 0,378 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 120 °C bajo nitrógeno. Después 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 C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 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



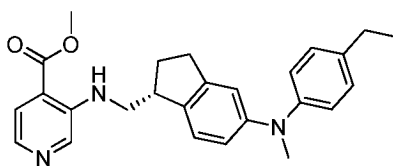
A una solución de la Preparación 231d (200 mg, 0,554 mmol) en tolueno (15 mL) se le añadió el compuesto N-metil-m-toluidina (80 mg, 0,66 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (253 mg, 0,776 mmol), Xantphos (48 mg, 0,083 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (26 mg, 0,028 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 120 °C bajo nitrógeno. Después 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 C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 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



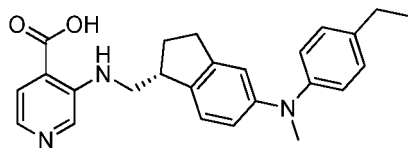
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 75 % a partir de la Preparación 231d de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,79-1,85 (1H, m), 2,21-2,27 (4H, m), 2,72-2,96 (2H, m), 3,15 (3H, s), 3,37-3,41 (2H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 6,65-6,72 (3H, m), 6,80 (1H, d,  $J = 8,1\text{Hz}$ ), 6,89 (1H, s), 7,06-7,11 (1H, m), 7,24 (1H, d,  $J = 8,1\text{Hz}$ ), 7,54 (1H, d,  $J = 4,8\text{ Hz}$ ), 7,82 (1H, d,  $J = 5,4\text{ Hz}$ ), 8,33 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ , 388; Encontrado, 388.

Preparación 232a: 3-(((1R)-5-[(4-etilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxilato de metilo



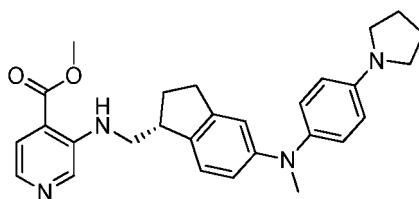
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 26 % a partir de la Preparación 231d y 4-etil-N-metilanilina de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 231e.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ , 416; Encontrado, 416.

Ejemplo 232: Ácido 3-(((1R)-5-[(4-etilfenil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



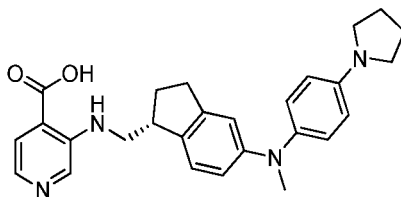
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 77 % a partir de la Preparación 232a de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 217.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,14 (3H, t,  $J = 7,5\text{ Hz}$ ), 1,77-1,84 (1H, m), 2,16-2,25 (1H, m), 2,53 (2H, m), 2,72-2,79 (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,  $J = 1,5, 8,4\text{ Hz}$ ), 6,82-6,88 (3H, m), 7,08 (2H, d,  $J = 8,4\text{ Hz}$ ), 7,20 (1H, d,  $J = 7,8\text{ Hz}$ ), 7,55 (1H, d,  $J = 5,1\text{Hz}$ ), 7,82 (1H, d,  $J = 5,1\text{Hz}$ ), 8,32 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ , 402; Encontrado, 402.

Preparación 233a: 3-(((1R)-5-{metil[4-(pirrolidin-1-il)fenil]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-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 231d y N-metil-4-(pirrolidin-1-il)anilina de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 231e.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ , 457; Encontrado, 457.

Ejemplo 233: Ácido 3-(((1R)-5-{metil[4-(pirrolidin-1-il)fenil]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)amino)piridina-4-carboxílico



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. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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* = 5,1 Hz), 8,24 (1H, s). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 442; Encontrado, 443.

## II. Evaluación biológica

### 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).

#### *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-cetoglutarico 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-cetoglutarico 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 (IC<sub>50</sub>).

### 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. La JMJD3 expresada en baculovirus (número de acceso a GenBank NM-001080424, extremo AA1043) se adquirió de BPS Bioscience (Cat#50115).

#### *Ensayo de JMJD3*

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-cetoglutarico 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.

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-cetoglutarico 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 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. Una relación de la lectura de 665/615 se calculó para cada pocillo y fijó para determinar la constante de inhibición (IC<sub>50</sub>).

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 IC<sub>50</sub>. La Tabla 3 proporciona los valores de IC<sub>50</sub> de diversos compuestos descritos en la presente descripción, que incluyen los compuestos de la invención y el compuesto de referencia 191.

TABLA 3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JMJD2C IC <sub>50</sub> (nM)	JMJD3 IC <sub>50</sub> (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

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JMJD2C IC <sub>50</sub> (nM)	JMJD3 IC <sub>50</sub> (nM)
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
18	Ácido 3-({[(4R)-7-[metil(fenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	B
19	Ácido 3-({[(4R)-7-[(2-fluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
20	Ácido 3-({[(4R)-7-[(3-fluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
21	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-fluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
22	Ácido 3-({[(4R)-7-[metil(4-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
23	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-clorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
24	Ácido 3-({[(4R)-7-[etil(fenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
25	Ácido 3-({[(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)metil]amino}piridina-4-carboxílico	B	B
26	Ácido 3-({[2-[metil(fenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
27	Ácido 3-({[7-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
28	Ácido 3-({[7-(furan-3-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	A
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 <sub>50</sub> (nM)	JMJD3 IC <sub>50</sub> (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
	40	Ácido 3-([[(4R)-7-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B
15	41	Ácido 3-([[(4S)-7-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	C
	42	Ácido 3-([[(4R)-7-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B
20	43	Ácido 3-([[(4R)-7-(5-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B
	44	Ácido 3-([[(4R)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B
25	45	Ácido 3-([[(4R)-7-(2-cloro-5-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B
	46	Ácido 3-([[(4R)-7-[2-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B
30	47	Ácido 3-([[(4S)-7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	C
35	48	Ácido 3-([[(4R)-7-fenoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B
	49	Ácido 3-([7-(tiofen-2-il)ulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B
40	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
45	52	Ácido 3-([[(4S)-7-[(3-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	C
	53	Ácido 3-([[(4R)-7-[(3-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B
50	54	Ácido 3-([[(4S)-7-[(4-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	C
	55	Ácido 3-([[(4R)-7-[(4-fluorofenil)sulfanil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B
55	56	Ácido 3-([6-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B
60	57	Ácido 3-([[(1S)-6-(2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	C
65	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 <sub>50</sub> (nM)	JMJD3 IC <sub>50</sub> (nM)
59	Ácido 3-([(6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
60	Ácido 3-([(1S)-6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	C	
61	Ácido 3-([(1R)-6-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
62	Ácido 3-[(16-[2-(trifluorometil)fenoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino]piridina-4-carboxílico	C	
63	Ácido 3-(1[6-(oxan-4-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
64	Ácido 3-([(1R)-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
65	Ácido 3-([(1R)-6-(2,4-difluorofenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
66	Ácido 3-([(1R)-6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	C
67	Ácido 3-([(1R)-6-(2-clorofenoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
68	Ácido 3-([(1S)-6-[(3-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	C	
69	Ácido 3-([(1R)-6-[(3-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	C	
70	Ácido 3-([(1S)-6-[(2-metilfenil)sulfanil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	C	
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 <sub>50</sub> (nM)	JMJD3 IC <sub>50</sub> (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	
	82	Ácido 3-(((1R)-6-(bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
15	83	Ácido 3-(((1S)-6-(4-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
	84	Ácido 3-(((1R)-6-(4-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
20	85	Ácido 3-(((1S)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	C	
	86	Ácido 3-(((1R)-6-(3-metilbencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
25	87	Ácido 3-([6-(3-fluorobencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
30	88	Ácido 3-([6-(oxan-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
	89	Ácido 3-([6-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
35	90	Ácido 3-([[(1S)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B	
	91	Ácido 3-([[(1R)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B	
40	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	
45	94	Ácido 3-([6-metoxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
50	95	Ácido 3-([6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
	96	Ácido 3-([[(1S)-7-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B	
55	97	Ácido 3-([[(1R)-7-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B	
	98	Ácido 3-([[(1S)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B	
60	99	Ácido 3-([[(1R)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridina-4-carboxílico	B	B
65	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 <sub>50</sub> (nM)	JMJD3 IC <sub>50</sub> (nM)
101	Ácido 3-(((4R)-7-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
102	Ácido 3-(((4R)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
103	Ácido 3-(((1R)-6-[(4-cianofenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
104	Ácido 3-(((4R)-7-[(2,4-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
105	Ácido 3-(((4R)-7-[metil(3-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
106	Ácido 3-(((1R)-6-(pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
107	Ácido 3-(((4R)-7-(2-cloro-5-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
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	
109	Ácido 3-(((4R)-7-[(3,5-difluorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
110	Ácido 3-(((4R)-7-[(3-clorofenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	C	
111	Ácido 3-(((4R)-7-[metil(2-metilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
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	
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 <sub>50</sub> (nM)	JMJD3 IC <sub>50</sub> (nM)
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
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
124	Ácido 3-({[(4R)-7-(2-cianofenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
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	
126	Ácido 3-({[(4R)-7-[(4-etinilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
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	
128	Ácido 3-({[(4R)-7-{metil[4-(trifluorometil)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
129	Ácido 3-({[7-[fenil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	C	
130	Ácido 3-({[(1R)-6-[bencil(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	C
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
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	
133	Ácido 3-({[(1R)-6-[ciclopentil(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridina-4-carboxílico	B	
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 <sub>50</sub> (nM)	JMJD3 IC <sub>50</sub> (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
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-ilmetil)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
60	154	Ácido 3-(((4R)-7-[(4-etilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B
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
	157	Ácido 3-(((4R)-7-[(5-etilpiridin-2-il)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B
	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
	160	Ácido 3-(((1R)-6-[4-(dimetilamino)fenil](metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B
	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 <sub>50</sub> (nM)	JMJD3 IC <sub>50</sub> (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
	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
15	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	
	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	
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	B	
25	170	Ácido 3-(((1R)-6-{metil[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	C
	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	
30	172	Ácido 3-(((1R)-6-[[2-metoxifenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
	173	Ácido 3-(((1R)-6-{metil(piridin-4-il)amino}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	A	
35	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	
	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	
40	176	Ácido 3-(((4R)-7-[[4-etenil]fenil](metil)amino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
45	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	
50	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	
55	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
60	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
65	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 <sub>50</sub> (nM)	JMJD3 IC <sub>50</sub> (nM)
5	185	Ácido 3-(((1R)-6-[(4-etoxifenil)(metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	C
10	186	Ácido 3-(((4R)-7-[(4-etoxifenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
	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
15	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	
	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	
20	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
	191	Ácido 3-(((1R)-6-[metil(fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridazina-4-carboxílico	B	C
25	192	Ácido 3-(((4R)-7-{metil[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]amino}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	C
30	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
	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
35	195	Ácido 3-(((1R)-6-[[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
	196	Ácido 3-(((4R)-7-[[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)fenil](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
40	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-feniletíl)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
45	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	
50	200	Ácido 3-(((1R)-6-[[4-(3-hidroxiazetidín-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	
55	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	
60	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	
65	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 <sub>50</sub> (nM)	JMJD3 IC <sub>50</sub> (nM)
206	Ácido 3-(((4R)-7-[(3,4-dimetilfenil)(metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
207	Ácido 3-(((4R)-7-[[4-(2-hidroxietyl)fenil](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
208	Ácido 3-(((4R)-7-[metil(4-propilfenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	C	
209	Ácido 3-(((1R)-6-[[4-(ciclopropilmetoxi)fenil](metil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	C
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	
211	Ácido 3-(((4R)-7-[[4-(ciclopropilmetoxi)fenil](metil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
212	Ácido 3-(((4R)-7-[metil(4-propoxifenil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil)amino)piridina-4-carboxílico	B	
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-(ciclopropilmetil)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 <sub>50</sub> 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 IC<sub>50</sub> de JMJD3 de 0,019 µM y un IC<sub>50</sub> 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 IC<sub>50</sub> de JMJD3 de 2,15 µM y un IC<sub>50</sub> 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  $\mu\text{M}$  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  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . La placa se leyó a 450 nm y los datos de densidad óptica en bruto se transfirió a XLFit (IDBS) para el cálculo de  $\text{IC}_{50}$  con el uso de la fórmula:

$$\text{ajuste} = (D + ((V_{\text{max}} * (x^n)) / ((x^n) + (K_m^n))))$$

La Tabla 4 proporciona los valores de  $\text{IC}_{50}$  celulares de diversos compuestos descritos en la presente descripción.

Tabla 4

Ejemplo	$\text{IC}_{50}$ celular ( $\mu\text{M}$ )	Ejemplo	$\text{IC}_{50}$ celular ( $\mu\text{M}$ )
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 <sub>50</sub> celular (μM)	Ejemplo	IC <sub>50</sub> celular (μM)
28	C	152	B
30	B	153	A
32	C	154	A
34	B	155	D
35	C	156	B
37	B	157	A
38	D	158	B
40	A	159	C
42	B	160	A
43	A	161	A
28	C	152	B
30	B	153	A
32	C	154	A
34	B	155	D
35	C	156	B
37	B	157	A
38	D	158	B
40	A	159	C
42	B	160	A
43	A	161	A
61	C	174	A
63	D	175	A
64	A	176	A
65	B	177	A
66	A	178	A
67	B	179	A
69	B	180	A
71	B	183	A
73	B	184	A
73	B	185	A
77	A	186	A
79	A	187	A
80	C	188	A
82	D	189	B
84	D	190	A



(continuación)

Ejemplo	IC <sub>50</sub> celular (μM)	Ejemplo	IC <sub>50</sub> celular (μM)
86	D	191	A
88	D	192	A
89	D	193	B
91	C	194	C
92	C	196	A
93	C	197	A
94	B	198	A
95	D	199	A
97	C	200	B
99	C	201	A
101	A	202	A
102	B	203	B
103	B	204	D
104	B	205	D
105	A	206	A
106	B	207	B
109	B	208	A
110	A	209	A
111	B	210	A
112	C	211	A
114	B	212	A
115	B	213	A
116	B	214	A
117	B		
Nota: Los datos de IC <sub>50</sub> 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			

## 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 CO<sub>2</sub> al 5 %, 37 °C. Las células se centrifugan y se resuspenden en RPMI al 50 % (sin suero) y Matrigel al 50 % en 1X10<sup>7</sup> células/mL. Las células MCF-7 se inyectan 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 anchura<sup>2</sup>/2) se controlan cada dos semanas. Cuando los tumores alcanzan un volumen promedio de ~200 mm<sup>3</sup> 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.

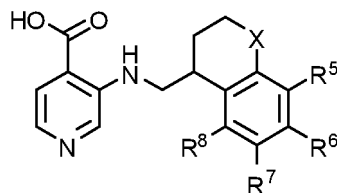
## III. Preparación de formas de dosificación farmacéuticas

## Ejemplo 1: Comprimido oral

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.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de Fórmula (II):



(II)

en donde,

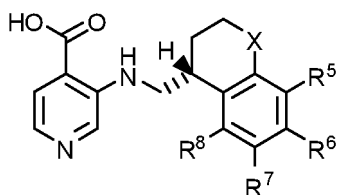
X es O o CH<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona de heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliloxi opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>-opcionalmente sustituido, heteroaril-S-opcionalmente sustituido o -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, carbocicliloxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilalcoxi C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alquínilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquénilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, ariloxi C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-S- opcionalmente sustituido, aralcoxi C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliloxi opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo sustituido, heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>-opcionalmente sustituido, heteroaril-S- opcionalmente sustituido o -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> sea hidrógeno.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1 que tiene la estructura de Fórmula (IIa):



(IIa)

en donde,

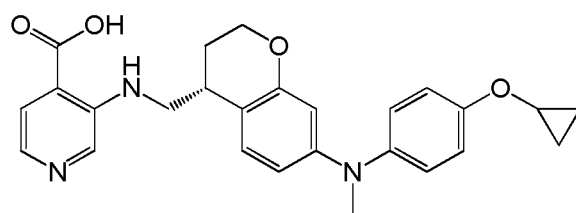
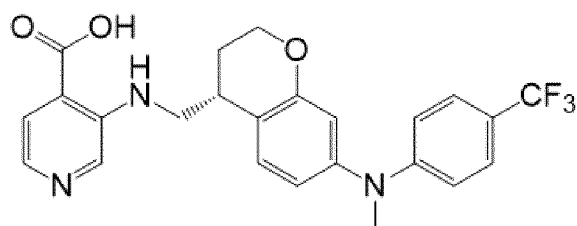
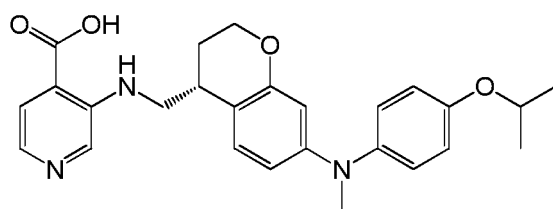
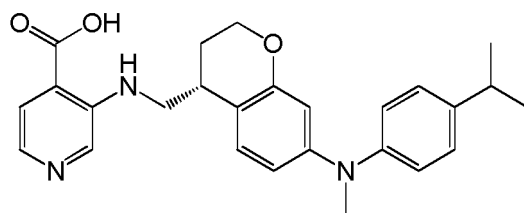
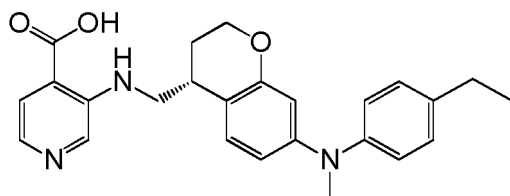
X es O o CH<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona de heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliloxi opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>-opcionalmente sustituido, heteroaril-S-opcionalmente sustituido o -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido,

- carbocicliloxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilalcoxi C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, ariloxi C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-S- opcionalmente sustituido, aralcoxi C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliloxi opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo sustituido, heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heteroaril-S- opcionalmente sustituido o -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> sea hidrógeno.
3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 2, en donde X es O o en donde X es CH<sub>2</sub>.
4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 2, en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno o R<sup>7</sup> es hidrógeno o R<sup>8</sup> es hidrógeno, o en donde R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno.
5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 2, en donde R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliloxi opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido y heteroaril-S- opcionalmente sustituido.
6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 2, en donde R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno; y R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, aril-CO- opcionalmente sustituido, heteroarilCO- opcionalmente sustituido, cicloalquil-CO- opcionalmente sustituido o alquil-CO- opcionalmente sustituido; o en donde R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es alquilo opcionalmente sustituido; y R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno y en donde R<sup>6</sup> es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> es alquilo opcionalmente sustituido; y R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo 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 R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido o en donde R<sup>1</sup> es un grupo CH<sub>3</sub>.
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 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, alquilamino opcionalmente sustituido, dialquilamino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxi 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 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido y en donde R<sup>1</sup> es un grupo CH<sub>3</sub> 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:



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.

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.

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.