

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 910 108**

(51) Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01) **A61K 31/4741** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01) **A61K 31/4745** (2006.01)  
**C07D 215/38** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01) **A61P 37/02** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 491/048** (2006.01)  
**C07D 491/052** (2006.01)  
**A61K 31/473** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2017 PCT/US2017/067855**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018 WO18119208**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2017 E 17829543 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.02.2022 EP 3558971**

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

(30) Prioridad:

**22.12.2016 US 201662438121 P**

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

**11.05.2022**

(73) Titular/es:

**GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
181 Oyster Point Blvd.  
South San Francisco, CA 94080, US**

(72) Inventor/es:

**YU, MING y  
LI, ZHE**

(74) Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 910 108 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 metiltransferasa

Campo de la divulgación

La presente divulgación proporciona ciertos compuestos tricíclicos angulares que son inhibidores de histona metiltransferasas G9a y/o GLP y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades tratables mediante la inhibición de G9a y/o GLP tales como cánceres y hemoglobinopatías (por ejemplo, beta-talasemia y enfermedad de células falciformes). También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Antecedentes

La modificación de la cromatina juega un papel esencial en la regulación transcripcional. Estas modificaciones, incluida la metilación del ADN, la acetilación de histonas y la metilación de histonas, son importantes en una variedad de procesos biológicos, incluida la producción de proteínas y la diferenciación celular, y están emergiendo como objetivos farmacológicos atractivos en diversas enfermedades humanas. Dos enzimas particulares asociadas con la metilación de histonas son G9a y GLP, también conocidas como EHMT2 y EHMT1 (histona-lisina N-metiltransferasa eucomática 2 y 1). G9a y GLP son las enzimas principales para la monometilación y dimetilación en Lys 9 de la histona H3 (H3K9me1 y H3K9me2), y existen predominantemente como un complejo heteromérico G9a-GLP que parece ser una metiltransferasa H3K9 funcional *in vivo*. Estructuralmente, tanto G9a como GLP están compuestos por un dominio SET catalítico, un dominio que contiene repeticiones de anquirina (involucradas en interacciones proteína-proteína) y señales de localización nuclear en la región del extremo terminal N. El dominio SET es responsable de la adición de grupos metilo en H3, mientras que se ha observado que las repeticiones de anquirina representan regiones de unión de mono y dimetil lisina. El complejo G9a-GLP, por lo tanto, no solo es capaz de metilar las colas de las histonas, sino que también puede reconocer esta modificación y puede funcionar como una estructura para el reclutamiento de otras moléculas objetivo en la cromatina [véase Shinkai et al., Genes Dev. 15 de abril de 2011; 25 (8): 781-8. doi: 10.1101/gad.2027411. H3K9 metiltransferase G9a and the related molecule GLP; y Shankar et al., Epigenetics. Enero de 2013; 8(1):16-22. doi:10.4161/epi.23331. G9a, a multipotent regulator of gene expression].

Muchos estudios han informado que G9a y GLP juegan papeles críticos en varios procesos biológicos. Varios informes han destacado su vínculo con una variedad de cánceres [véase Cascielle et al., Front Immunol. 25 de septiembre de 2015; 6:487. doi: 10.3389/fimmu.2015.00487. Functional Role of G9a Histone Metiltransferase in Cancer]. Está sobreregulado en el carcinoma hepatocelular, la leucemia linfoblástica aguda de células B y los cánceres de pulmón. Además, la expresión elevada de G9a en el cáncer de pulmón agresivo se correlaciona con un mal pronóstico, mientras que su eliminación en células de cáncer de pulmón altamente invasivas suprimió la metástasis en un modelo de ratón *in vivo*. En las células de cáncer de próstata (PC3), la eliminación de G9a provocó cambios morfológicos significativos e inhibición del crecimiento celular [véase Liu et al., J. Med Chem. 14 de noviembre de 2013; 56 (21): 8931-42. doi: 10.1021/jm401480r. Epub 31 de octubre de 2013. Discovery of an *in vivo* chemical probe of the lysine metiltransferases G9a and GLP; y Sweis et al., ACS Med Chem Lett. Enero 2 de 2014; 5(2): 205-9. doi: 10.1021/ml400496h. eCollection 2014. Discovery and development of potent and selective inhibitors of histone metiltransferase g9a]. Se ha demostrado que la pérdida de G9a afecta la reparación del daño del ADN y mejora la sensibilidad de las células cancerosas a la radiación y la quimioterapia. Véase Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU., 2017, doi: 10.1073 / pnas.1700694114.

Curiosamente, estudios recientes también han demostrado que la inhibición de G9a y GLP por agotamiento genético o intervención farmacológica aumentó la expresión del gen de hemoglobina fetal (HbF) en células eritroides [véase Krivega et al., Blood. 30 de julio de 2015; 126 (5): 665-72. Inhibition of G9a metiltransferase stimulates fetal hemoglobin production by facilitating LCR/γ-globin looping; y Renneville et al., Blood. 15 de octubre de 2015;126(16):1930-9. EHMT1 and EHMT2 inhibition induces fetal hemoglobin expression]. La inducción del gen de la globina fetal sería potencialmente beneficiosa desde el punto de vista terapéutico para la enfermedad de las hemoglobinopatías, incluidas la beta-talasemia y la enfermedad de células falciformes, en las que se altera la producción de la β-globina normal, un componente de la hemoglobina adulta [véase Sankaran et al., Cold Spring Harb Perspect Med. Enero de 2013; 3(1): a011643. doi: 10.1101/cshperspect.a011643. The Switch from Fetal to Adult Hemoglobin]. Además, las inhibiciones de G9a o GLP pueden potenciar otras terapias utilizadas clínicamente, tal como la hidroxiurea o los inhibidores de HDAC. Estos agentes pueden actuar, al menos en parte, aumentando la expresión del gen de la globina y a través de diferentes mecanismos [véase Charache et al., Blood. 15 de mayo de 1992; 79 (10): 2555-65. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia]. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar moléculas pequeñas que sean capaces de inhibir la actividad de G9a y/o GLP. Los compuestos de la presente divulgación satisfacen esta y otras necesidades relacionadas.

El documento US 2015/274660 (Pliushchev, Marina A.) está dirigido a compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para tratar el cáncer, la inflamación o la enfermedad autoinmune en un sujeto, o para inhibir la histona metiltransferasa G9a.

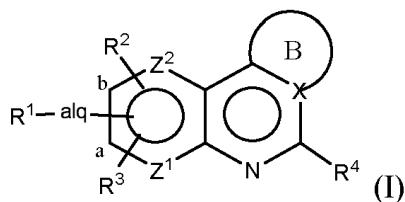
Chen Wei-Lin et al. "Discovery, design and synthesis of 6H-antha[1,9-cd]isoxazole-6-one scaffold as G9a inhibitor through a combination of shape-based virtual screening and structure-based molecular modification", Bioorganic &

Medicinal Chemistry, vol. 24, no. 22, 30 de septiembre de 2016, páginas 6102-6108, está dirigida a la síntesis y caracterización de compuestos para uso como inhibidores de G9a.

El documento WO 2015/192981 (Fundación Para La Investigación Médica Aplicada) está dirigido a compuestos para uso como inhibidores duales de histona metiltransferasas y ADN metiltransferasas.

## 5 Sumario

En un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



en el que:

- Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son independientemente C (cuando R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> están unidos a ellos), CH o N;  
 10 alq es alquieno en el que uno o dos átomos de carbono de la cadena de alquieno están opcionalmente reemplazados por NR, O, S o SO<sub>2</sub> (en el que R es hidrógeno o alquilo), y la cadena de alquieno está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi y alcoxi, y en el que -alq-R<sup>1</sup> está unido al carbono (a) o (b);  
 15 en el que alq en -(alq)-R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-\*, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-\*, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-\*, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-\*, \*-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)-\*, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-\*, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-\*, -OCH<sub>2</sub>CH(F)CH<sub>2</sub>-\*, -OCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-\*, o -OCH<sub>2</sub>CH(OCF<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-\*, en los que \* indica el punto de unión a -R<sup>1</sup>;  
 20 R<sup>1</sup> es -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo o haloalcoxi, heterociclico no sustituido, heterociclico sustituido con 1, 2 o 3 de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo, alquilcarbonilo y haloalquilcarbonilo, o espiroheterocicloamino en el que un átomo de nitrógeno del espiroheterocicloamino está unido a alq; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi o ciano; R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, halo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino o ciano; R<sup>4</sup> es alquilo (opcionalmente sustituido con uno a nueve deuterio), o NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> (en el que R<sup>e</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>f</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilo deuterado, alquiltalquilo, acilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, 25 cianoalquilo, carboxialquilo, alcoxicanilonalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterociclicolalquilo), en el que el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclico solos o como parte del cicloalquilalquilo, el aralquilo, el heteroaralquilo y el heterociclicolalquilo en R<sup>f</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 de R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup>, en el que R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo, ciano, carboxi, alcoxicanilo y haloalcoxi, y en el que el alquieno del aralquilo, el heteroaralquilo, el heterociclicolalquilo y el cicloalquilalquilo en R<sup>f</sup> está opcionalmente sustituido con uno a nueve deuterios; X es carbono o nitrógeno; y el anillo B es fenilo, cicloalquilo de 5 o 6 miembros, espirocicloalquilo, espiroheterocicloamino o heterociclico saturado de 5, 6 o 7 miembros, en el que cada uno del anillo o anillos de anillo B no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3 30 o 4 de R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> en el que R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 35 En un segundo aspecto, esta divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) (o cualquiera de sus realizaciones descritas en el presente documento), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 40 En un tercero aspecto, esta divulgación se refiere a un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en un método para tratar una enfermedad tratable mediante la inhibición de G9a. En una realización, la enfermedad puede ser una hemoglobinopatía, tal como beta-talasemia y enfermedad de células falciformes. Véase Krivega et al., Blood, 2015; 126(5):665-72 y Renneville et al., Blood, 15 de octubre de 2015; 126(16): 1930-9. En una segunda realización, la enfermedad puede ser un cáncer o un tumor, por ejemplo, un cáncer o un tumor en el que se puede sobreexpresar G9a. Los ejemplos de tales cánceres y tumores incluyen, entre otros: un cáncer colorrectal, un cáncer de osteosarcoma, una leucemia linfoblástica aguda (ALL); una leucemia mieloide aguda (AML); un carcinoma adrenocortical, un sarcoma de Kaposi (sarcoma de tejido blando); un linfoma relacionado con el SIDA (linfoma); un linfoma primario del SNC; un cáncer anal; un tumor carcinoide gastrointestinal; un astrocitoma; un tumor teratoide/rabdoide atípico; un carcinoma de células basales de la piel; un cáncer de las vías biliares; un cáncer de vejiga; un cáncer de hueso (incluye sarcoma de Ewing y osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno); un tumor cerebral; un cáncer de mama; un tumor bronquial, un linfoma de Burkitt; un tumor cardiaco; un

- tumor embrionario (cáncer cerebral); un tumor de células germinales (cáncer cerebral); un linfoma primario del SNC; un cáncer de cuello uterino; un colangiocarcinoma; un cordoma; una leucemia linfocítica crónica (CLL); una leucemia mielógena crónica (CML); una neoplasia mieloproliferativa crónica; un cáncer colorrectal; un craneofaringioma (cáncer cerebral); un linfoma cutáneo de células T; un carcinoma ductal *in situ* (DCIS); un cáncer endometrial (cáncer uterino);
- 5 un ependimoma (cáncer cerebral); un cáncer de esófago; un estesioneuroblastoma; un sarcoma de Ewing (cáncer de hueso); tumor extracraneal de células germinales; tumor celular de germen extragonadal; cáncer de ojo; melanoma intraocular; un retinoblastoma; un cáncer de trompa de Falopio; un histiocitoma fibroso de hueso; un cáncer de vesícula biliar; un tumor del estroma gastrointestinal gástrico (estómago) (GIST) (sarcoma de tejido blando); un tumor de células germinales del SNC (cáncer cerebral); un tumor extracraneal de células germinales; un tumor extragonadal de células germinales; un tumor de células germinales de ovario; un cáncer testicular; una enfermedad trofoblástica gestacional; una leucemia de células pilosas; un cáncer de cabeza y cuello; un cáncer hepatocelular (hígado); una histiocitosis, una célula de Langerhans; linfoma de Hodgkin; un cáncer de hipofaringe (cáncer de cabeza y cuello); un melanoma intraocular; un tumor de células de los islotes; un tumor neuroendocrino pancreático; un cáncer de riñón (células renales); una histiocitosis de células de Langerhans; un cáncer de laringe (cáncer de cabeza y cuello); una leucemia;
- 10 un cáncer de labio y cavidad oral (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de pulmón (células no pequeñas y células pequeñas); un linfoma; un cáncer de mama masculino; un melanoma; un carcinoma de células de Merkel (cáncer de piel); a mesotelioma; un mesotelioma maligno; un cáncer metastásico escamoso de cuello con primario oculto (cáncer de cabeza y cuello); un carcinoma del tracto de la línea media que involucra al gen NUT; un cáncer de boca (cáncer de cabeza y cuello); síndromes múltiples de neoplasia endocrina; mieloma múltiple/neoplasias de células plasmáticas;
- 15 20 una micosis fungoide (linfoma); un síndrome mielodisplásico, una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa; un cáncer de cavidad nasal y seno paranasal (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de nasofaringe (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de nasofaringe - neuroblastoma; un linfoma no Hodgkin; un cáncer oral; cáncer de labio y cavidad oral y cáncer orofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de ovario; un cáncer de páncreas; una papilomatosis; un paraganglioma; un cáncer de seno paranasal y cavidad nasal (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de paratiroides; un cáncer de pene; a cáncer de faringe (cáncer de cabeza y cuello); un feocromocitoma; un tumor pituitario; un blastoma pleuropulmonar; un linfoma primario del SNC; un cáncer peritoneal primario; un cáncer de próstata; un cáncer rectal; un rhabdomiosarcoma (sarcoma de tejido blando); un cáncer de glándulas salivales (cáncer de cabeza y cuello); un tumor de glándulas salivales; a tumor vascular (sarcoma de tejido blando); un sarcoma uterino; un síndrome de Sezary (linfoma); un cáncer de intestino delgado; un carcinoma de células escamosas; un cáncer de piel; un cáncer escamoso de cuello con primario oculto, metastásico (cáncer de cabeza y cuello); un linfoma cutáneo de células T; un cáncer de garganta (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer nasofaríngeo; un cáncer orofaríngeo; un cáncer de hipofaringe; un timoma y un carcinoma tímico; a cáncer de tiroides; un cáncer de uretra; un cáncer vaginal; un tumor vascular (sarcoma de tejido blando); un cáncer de vulva; un síndrome mielodisplásico (MDS); y un tumor de Wilms. Por lo tanto, los términos "célula cancerosa", "célula de cáncer" o "célula tumoral", como se mencionan en el presente documento, incluyen una célula afectada por cualquiera de las condiciones identificadas anteriormente o relacionada con ellas. Véase Cascielle et al., Front. Inmunol. 2015; 6:487, Agarwal et al., Cancer Letters 2016: 467 y Zhang et al., Oncotarget 2015, 6(5): 2917. En una tercera realización, el tratamiento de un cáncer y/o tumor comprende aumentar la supervivencia sin tumor y/o reducir la masa tumoral y/o retardar el crecimiento tumoral. En una cuarta realización, la enfermedad puede ser un síndrome de predisposición al cáncer, tal como el síndrome de Cowden.
- 30 35 40 45 50 55 60
- Véase You et al., Cancer Cell, 2012; 22(1): 9-20. En una quinta realización, la enfermedad puede ser una enfermedad inflamatoria y/o autoinmune, tal como inflamación intestinal, artritis, aterosclerosis, esclerosis múltiple, miastenia grave, enfermedad de Crohn, enfermedad de injerto contra huésped, psoriasis, colitis granulomatosa, colitis linfocitaria, colitis colágena, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, trastornos ampollosos subepidérmicos, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, síndrome de fatiga crónica y vasculitis. Véase Antignano et al., J. Clin. Invest. 2014, 4(5): 1945-55. En una sexta realización, la enfermedad puede ser una enfermedad metabólica, tal como diabetes y/o obesidad. Véase Wang et al., EMBO J. 2013; 32(1):45-59. En una séptima realización, la enfermedad puede estar relacionada con el desarrollo y la regeneración del músculo esquelético. Véase Ling et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012; 109(3): 841-6. En una octava realización, la enfermedad puede ser una enfermedad viral, tal como el VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana 1) y el VHB (virus de la hepatitis B). Véase Imai et al., J. Biol. Chem. 2010; 285(22): 16538-45 y Merkling et al., PLoS Pathog. 2015; 11(4). Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden administrar con uno o más agentes terapéuticos adicionales que incluyen, entre otros, agentes anticancerígenos y agentes antivirales. Véase, por ejemplo, Front Immunol. 2015; 6:487; Agarwal et al., Cancer Lett. 2016:467 y Zhang et al., Oncotarget 2015, 6(5):2917.
- 55 Esta divulgación también se refiere a un método para inhibir G9a y/o GLP, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) (o cualquiera de sus realizaciones descritas en el presente documento), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la célula sufre una o más de las enfermedades mencionadas en el tercer aspecto del presente documento.

Descripción detallada

60 Definiciones:

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se definen para los fines de esta Solicitud y tienen el siguiente significado:

- 5 "Alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, pentilo (de cadena lineal o ramificada), hexilo (de cadena lineal o ramificada) y similares.
- 10 "Alquileno" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.
- 15 "Alquiltioalquilo" significa un radical -RSR' en el que R y R' son independientemente un alquilo como se definió anteriormente.
- 20 "Alcoxi" significa un radical -OR en el que R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi o 2-propoxi, n-, iso- o tert-butoxi, y similares.
- 25 "Alcoxialquilo" significa alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con uno o dos grupos alcoxi como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo y similares.
- 30 "Alquilcarbonilo" o "Acilo" significa un radical -COR donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo y similares.
- 35 "Aloxicarbonilo" significa un radical -C(=O)OR en el que -R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y similares.
- 40 "Aloxicarbonilalquilo" significa alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con uno o dos grupos aloxicarbonilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, metoxicarbonilpropilo y similares.
- 45 "Arilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 6 a 10 átomos por anillo, por ejemplo, fenilo o naftilo.
- 50 "Aralquilo" significa un radical -(alquileno)-R en el que R es arilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, fenetilo y similares.
- 55 "Aminoalquilo" significa un radical -(alquileno)-NR'R" en el que R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo como se ha definido anteriormente.
- 60 "Alquilamino" significa un radical -NHR' en el que R' es alquilo como se definió anteriormente.
- 65 "Cicloalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado cíclico de tres a diez átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y similares.
- 70 "Cicloalquilalquilo" significa un radical -(alquileno)-R en el que R es cicloalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo y similares.
- 75 "Cicloalquenilo" significa un radical hidrocarbonado cíclico de tres a diez átomos de carbono que contiene un doble enlace, a menos que se indique lo contrario, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.
- 80 "Cianoalquilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con un grupo ciano.
- 85 "Carboxi" significa un grupo -C(=O)OH.
- 90 "Carboxialquilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con un grupo carboxi.
- 95 "Cicloalquenilo de 5 o 6 miembros" significa un radical hidrocarbonado cíclico de cinco o seis átomos de carbono que contiene un doble enlace.
- 100 "Alquilo deuterado" significa un radical alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con uno, dos o tres átomos de deuterio.
- 105 "Dialquilamino" significa un radical -NRR' en el que R y R' son alquilo como se definió anteriormente.
- 110 "Halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.
- 115 "Haloalquilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, tal como de uno a cinco átomos de halógeno, tal como flúor o cloro, incluidos los sustituidos con diferentes halógenos, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>Cl, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y similares. Cuando el alquilo está sustituido solo con flúor, puede denominarse en esta solicitud fluoroalquilo.
- 120 "Haloalcoxi" significa un radical -OR en el que R es haloalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F y similares. Cuando el haloalquilo de un haloalcoxi es un alquilo sustituido solo con flúor, el haloalcoxi se denomina en esta solicitud como fluoroalcoxi.
- 125 "Haloalcoxialquilo" significa alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con uno o dos grupos haloalcoxi como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometoxietilo, 2,2,2-trifluoroetoxietilo y similares.
- 130 "Haloalquilcarbonilo" significa un radical -COR en el que R es haloalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilcarbonilo, pentafluoroetilcarbonilo y similares.
- 135 "Hidroxialquilo" significa alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con uno o dos grupos hidroxi como se definió anteriormente, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1,3-dihidroxipropilo y similares.
- 140 "Halicicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente que está sustituido con uno, dos o tres halógenos como se definió anteriormente, por ejemplo, 2,2-difluorociclopropilo y similares.
- 145 "Heterociclico" significa un grupo monocíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 8 átomos en el anillo en el que uno o dos átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S(O)<sub>n</sub>, en el que n es un número entero de 0 a 2, y los átomos restantes del anillo son C, a menos que se indique lo contrario. Además, uno o dos átomos de carbono en el anillo heterocíclico pueden reemplazarse opcionalmente por un grupo -C(=O)-. Más específicamente, el término heterocíclico incluye, entre otros, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolino, piperazino, dihidropiranilo, tiomorfolino y similares. Cuando el anillo heterocíclico está insaturado, puede contener uno o dos dobles enlaces en el anillo, siempre que el anillo no sea aromático. Cuando el

grupo heterociclico contiene al menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidina, piperidina, piperazina y oxazolidina), el anillo heterociclico también puede denominarse en este documento como heterocicloamino y es un subconjunto del grupo heterociclico. Cuando el anillo heterociclico no tiene doble enlace, se denomina en este documento heterociclico saturado.

- 5 "Heterociclalquilo" o "heterocicloalquilo" significa un radical -(alquileno)-R en el que R es un anillo heterociclico como se definió anteriormente, por ejemplo, tetrahidrofuranilmetilo, piperazinilmelito, morfolinilmelito y similares.
- 10 "Heterocicloalquenilo o heterociclalquenilo de 5, 6 o 7 miembros" significa un radical hidrocarbonado cíclico de cinco, seis o siete átomos de carbono que contiene un doble enlace y en el que uno o dos átomos de carbono están reemplazados independientemente por N, O o S(O)<sub>n</sub> en el que n es un número entero de 0 a 2.
- 15 "Heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos en el anillo, a menos que se indique lo contrario, en el que uno o más (en una realización, uno, dos o tres) átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, siendo los átomos restantes del anillo carbono. Los ejemplos representativos incluyen, entre otros, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo y similares. Cuando el anillo de heteroarilo contiene 5 o 6 átomos en el anillo, también se denomina en este documento heteroarilo de 5 o 6 miembros.
- 20 "Heteroaralquilo" significa un radical -(alquileno)-R en el que R es heteroarilo como se definió anteriormente, por ejemplo, piridinilmelito y similares. Cuando el anillo de heteroarilo en heteroaralquilo contiene 5 o 6 átomos en el anillo, el heteroaralquilo también se denomina en este documento heteroaralquilo de 5 o 6 miembros.
- 25 "Oxo" significa un radical =O). Como sería evidente para un experto en la técnica, "carbonilo" se refiere a un radical oxo unido a un átomo de carbono, es decir, -C(=O)-.
- 30 "Espiroheterocicloamino" significa un anillo bicíclico saturado que tiene de 7 a 10 átomos en el anillo en el que uno, dos o tres átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados entre N, N-óxido, O y S(O)<sub>n</sub>, en el que n es un número entero de 0 a 2, siendo C los átomos restantes del anillo, siempre que al menos un átomo del anillo sea N, y los anillos estén conectados a través de un solo átomo. El átomo de conexión también se denomina espiroátomo y, con mayor frecuencia, es un carbono cuaternario ("espirocarbono").
- 35 "Espirocicloalquilo" significa un anillo bicíclico saturado que tiene de 7 a 10 átomos de carbono en el anillo en el que los anillos están conectados a través de un solo átomo. El átomo de conexión también se denomina espiroátomo y, con mayor frecuencia, es un carbono cuaternario ("espirocarbono").

Un experto en la técnica reconocerá que cuando el anillo B es cicloalquilo, heterociclico o esprirocicloalquilo, los átomos de carbono en estos anillos que se comparten con el anillo adyacente (es decir, el anillo sustituido con R<sup>4</sup> en la Fórmula I ) son carbonos sp<sup>2</sup>.

La presente divulgación también incluye formas polimórficas y formas deuteradas del compuesto de la presente divulgación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o

sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Se puede encontrar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, decimoséptima ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985.

Los compuestos de la presente divulgación pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente divulgación que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de materiales. Todas las formas quirales, diastereoisómeras, todas las mezclas de formas quirales o diastereoisómeras y formas racémicas están dentro del alcance de esta divulgación, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica. Un experto en la materia también entenderá que cuando un compuesto se denomina estereoisómero (R), puede contener el estereoisómero (S) correspondiente como una impureza, es decir, el estereoisómero (S) en menos de aproximadamente 5%, preferiblemente 2% en peso y luego se

indica como una mezcla de isómeros R y S, las cantidades de isómero R o S en la mezcla son mayores que aproximadamente el 5%, preferiblemente el 2% p/p.

Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir como tautómeros y/o isómeros geométricos. Todos los posibles tautómeros e isómeros cis y trans, como formas individuales y mezclas de los mismos, están dentro del alcance de esta divulgación. Además, como se usa en este documento, el término alquilo incluye todas las posibles formas isoméricas de dicho grupo alquilo, aunque solo se exponen algunos ejemplos. Además, cuando los grupos cíclicos tales como arilo, heteroarilo, heterociclico están sustituidos, incluyen todos los isómeros posicionales aunque sólo se exponen unos pocos ejemplos. Además, todos los hidratos de un compuesto de la presente divulgación están dentro del alcance de esta divulgación.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir, pero no necesariamente, y que la divulgación incluye instancias en las que ocurre el evento o circunstancia e instancias en las que no ocurre. Por ejemplo, "grupo heterociclico opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente, pero no necesariamente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterociclico está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo heterociclico no está sustituido con alquilo.

Debe entenderse que cuando los compuestos divulgados en el presente documento tienen valencias sin llenar, entonces las valencias deben estar llenas por hidrógeno.

También se proporcionan en el presente documento isotopólogos (análogos marcados isotópicamente) de los compuestos descritos en el presente documento. La sustitución con isótopos como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, como, por ejemplo, una mayor semivida

*in vivo* o requisitos de dosificación reducidos. En algunas realizaciones, en cualquier posición de un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene un hidrógeno, el átomo de hidrógeno se puede reemplazar con hidrógeno 2 (deuterio) o hidrógeno 3 (tritio).

Un "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo o un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y que no es indeseable biológicamente ni de otro modo, e incluye un vehículo o un excipiente que es aceptable tanto para uso veterinario como para uso farmacéutico humano. "Un vehículo/excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

Un "sujeto" se refiere a un animal que es objeto de tratamiento, observación o experimento. "Animal" incluye vertebrados e invertebrados de sangre fría y caliente tales como peces, mariscos, reptiles y, en particular, mamíferos. "Mamífero" incluye, sin limitación, ratones, ratas, conejos, conejillos de indias, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, caballos, primates, tales como monos, chimpancés y simios y, en particular, seres humanos. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un niño y/o un bebé, por ejemplo, un niño o un bebé con fiebre. En otras realizaciones, el sujeto puede ser un adulto.

"Que se trata" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

(1) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto o predisposto a la enfermedad pero que aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad;

(2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o

(3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto de la presente divulgación o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar.

Realizaciones:

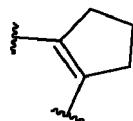
En realizaciones adicionales 1-54 a continuación, la presente divulgación incluye:

1. En la realización 1, los compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son como se definen en el Sumario.

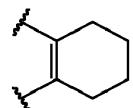
2. En la realización 2, los compuestos de la realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que el anillo B es fenilo o fenilo sustituido con 1, 2, 3 o 4 de R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> en los que R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 2, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es fenilo sustituido con 1, 2, 3 o 4 de R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> en el que R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> son seleccionado independientemente de metilo, etilo, fluoro, cloro, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi. Dentro de la realización 2, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es fenilo.

3. En la realización 3, los compuestos de la realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que el anillo B es un cicloalquilo de 5 o 6 miembros no sustituido o un cicloalquilo de 5 o 6 miembros

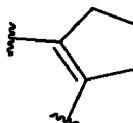
5 sustituido con 1, 2, 3, o 4 de R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> en el que R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 3, el anillo B es ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo sustituido con 1 o 2 de R<sup>j</sup> y R<sup>k</sup> en el que R<sup>j</sup> y R<sup>k</sup> se seleccionan independientemente entre flúor, hidroxi y metilo, o ciclohexilo sustituido con 1 o 2 de R<sup>j</sup> y R<sup>k</sup> en el que R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> se seleccionan independientemente entre flúor, hidroxi y metilo. Dentro de la realización 3, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es



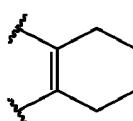
10 o



15 sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 de R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup>, en el que R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 3, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es

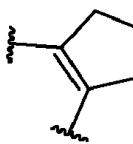


o



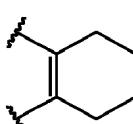
20

sin sustituir o sustituido con 1 o 2 de R<sup>j</sup> y R<sup>k</sup>, en el que R<sup>j</sup> y R<sup>k</sup> se seleccionan independientemente entre flúor, hidroxi y metilo. Dentro de la realización 3, en otro grupo más de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es



25

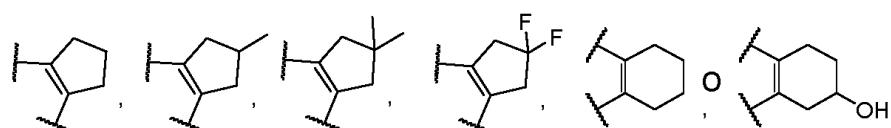
o



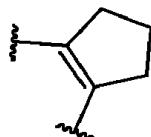
30

sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos metilo. Dentro de la realización 3, en otro grupo más de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es:

35

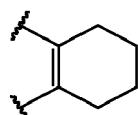


, preferiblemente,



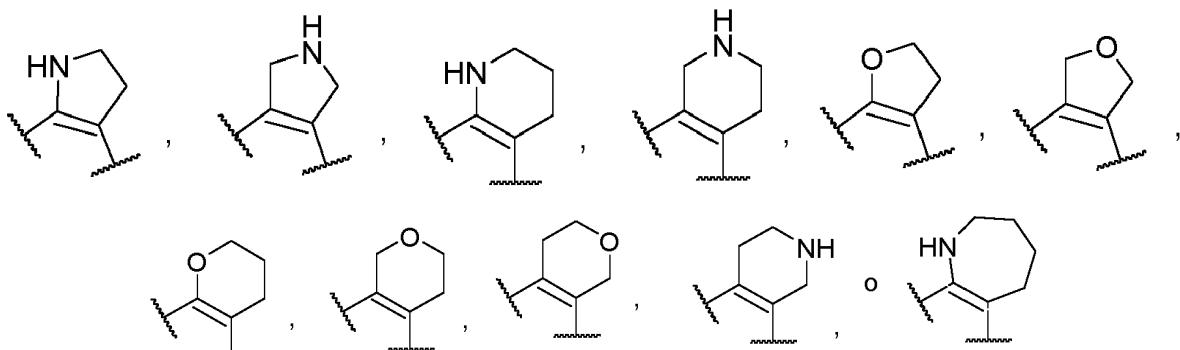
5

o

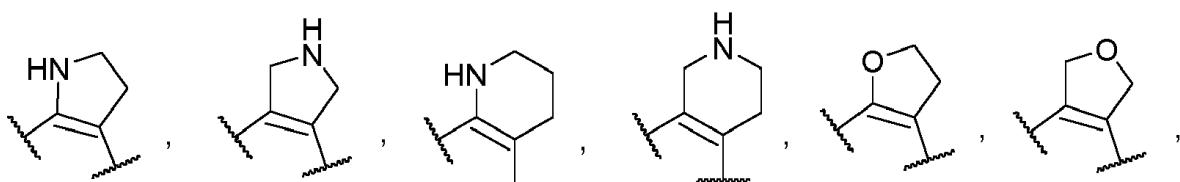


- 10 4. En la realización 4, los compuestos de la realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que el anillo B es un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros no sustituido o un heterociclo saturado de 5, 6 o 7 miembros sustituido con 1, 2, 3 o 4 de  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  en el que  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 4 en aun otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es:

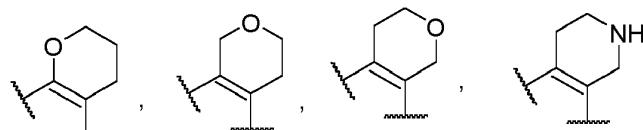
15



- 20 cada anillo no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3 o 4 de  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$ , en el que  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 4, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo

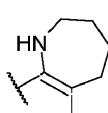


25 B es



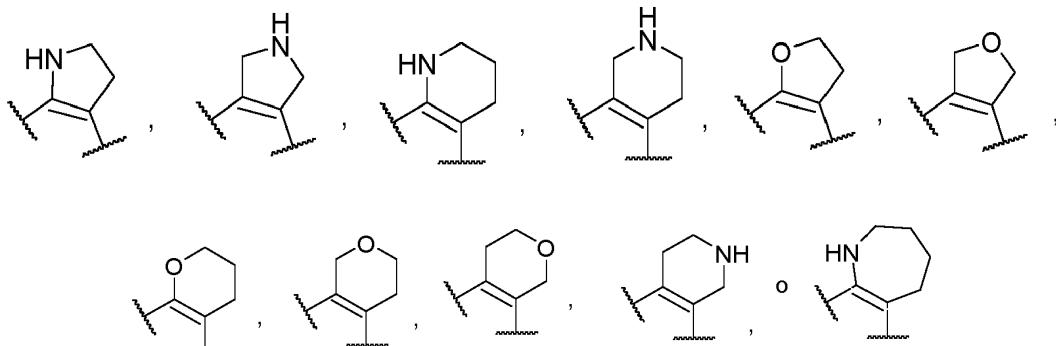
30

o



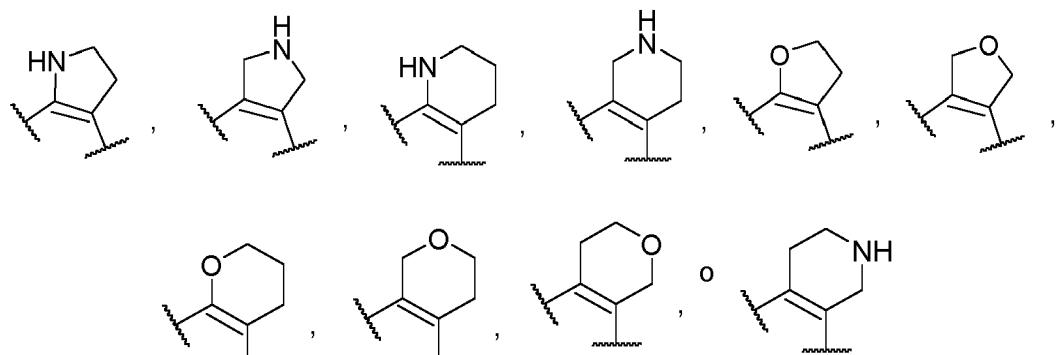
cada anillo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 de R<sup>l</sup> y R<sup>k</sup>, en el que R<sup>l</sup> y R<sup>k</sup> se seleccionan independientemente entre flúor, cloro, hidroxi y metilo. Dentro de la realización 4, en otro grupo más de compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es:

5



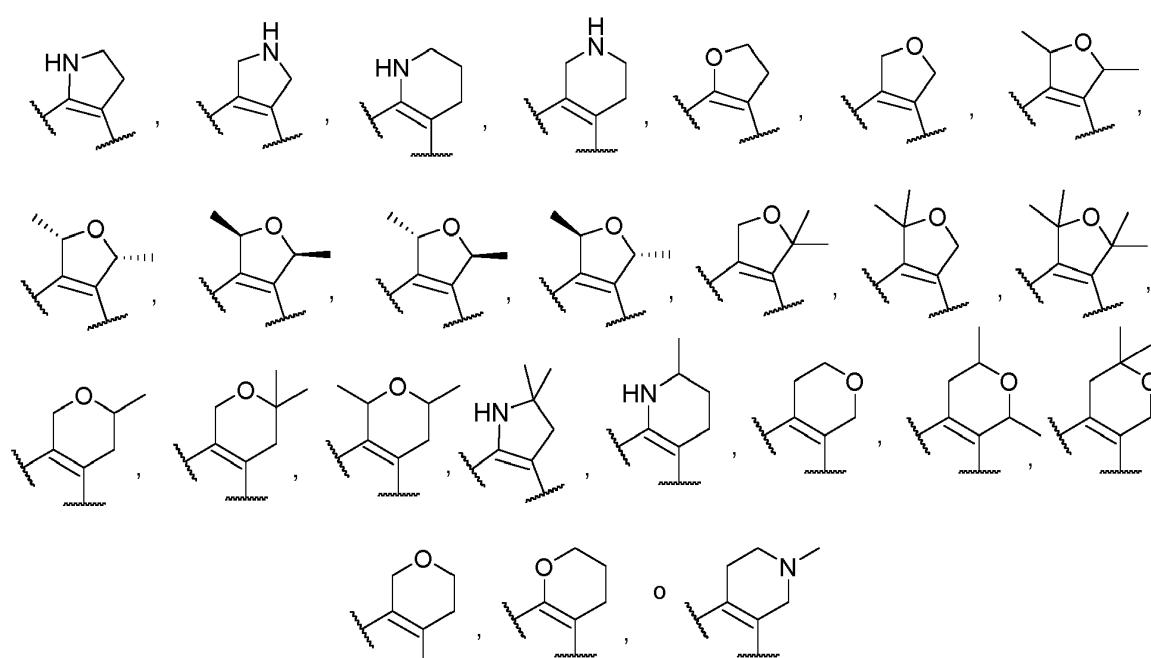
10 cada anillo no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos metilo. Dentro de la realización 4, en otro grupo más de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es:

15



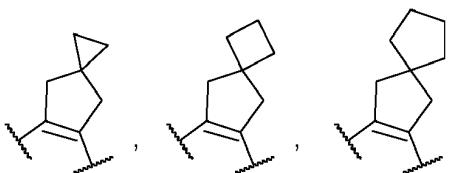
cada anillo no está sustituido o está sustituido con uno a cuatro grupos metilo. Dentro de la realización 4, en otro grupo más de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es:

20

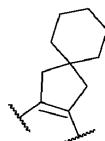


5. En la realización 5, los compuestos de la realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que el anillo B es un espirocicloalquilo o un espiroheterocicloamino, en el que cada uno de los anillos no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3 o 4 de R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> en el que R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 5, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, están aquellos en los que el anillo B es un espirocicloalquilo en el que cada uno de los anillos no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3 o 4 de R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> en el que R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 5, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es:

10



o



15

cada anillo no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3 o 4 de R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup>, en el que R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 5, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, están aquellos en los que el anillo B es un espiroheterocicloamino, en el que cada uno de los anillos no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3 o 4 de R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> en el que R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi.

20

6. En la realización 6, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1 a 5 y los grupos contenidos en los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son independientemente C o CH. Dentro de los grupos de compuestos de la realización 6 en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son cada uno CH. Dentro de los grupos de compuestos de la realización 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en otro grupo de compuestos, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son cada uno CH y -alq-R1 está unido al carbono (a) en la Fórmula (I). Dentro de los grupos de compuestos de la realización 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en otro grupo más de compuestos Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> están cada CH y -alq-R1 unidos al carbono (a) y R2 está unido al carbono (b) en la Fórmula (I).

30

7. En la realización 7, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1 a 5 y los grupos contenidos en los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> es N y el otro es C o CH. En la realización 7, en otro grupo de compuestos, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1 a 5 y los grupos contenidos en los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son cada uno N (nitrógeno). Dentro de los grupos de compuestos de la realización 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en otro grupo de compuestos, -alq-R1 está unido al carbono (a) en la Fórmula (I). Dentro de los grupos de compuestos de la realización 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en otro grupo de compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, -alq-R1 está unido al carbono (a), y R2 está unido al carbono (b) en la Fórmula (I).

40

8. En la realización 8, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1 a 7 y los grupos contenidos en los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que alq en -(alq)-R1 es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-\*, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, o -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, preferiblemente alq es -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, en el que \* indica el punto de unión a -RI. Dentro de la realización 8, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, RI es -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> en el que -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> es amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino. Dentro de la realización 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R1 es un heterociclo no sustituido. Dentro de la realización 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, RI es heterociclico sustituido con 1, 2 o 3 de Ra, Rb y Rc, en el que Ra, Rb y Rc son seleccionado independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi y halo. Preferiblemente, R1 es un heterociclo saturado tal como azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo o tetrahidrofurano, y cada heterociclo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 de Ra y Rb en el que Ra y Rb se seleccionan

45

independientemente entre metilo, hidroxi, metoxi y flúor. Dentro de la realización 8, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, -alq-R1 es -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-pirrolidin-1-ilo, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-piperidin-1-ilo, o -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-morpholin-4-ilo en los que el pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo y morpholin-4-ilo de -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-pirrolidin-1-ilo, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-piperidin-1-ilo y -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-morpholin-4-ilo no están sustituidos o están sustituidos con 1 o 2 de Ra y Rb, en el que Ra y Rb se seleccionan independientemente entre metilo, hidroxi, metoxi y flúor. Dentro de la realización 8, en otro grupo más de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, -alq-RI es -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-RI en el que

RI es pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-3-metilazetidin-1-ilo, 3-fluoroazetidinilo, 3-fluoropirrolidinilo, 3(R)-fluoropirrolidinilo, 3(S)-fluoropirrolidinilo o 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, preferiblemente pirrolidin-1-ilo. En la realización 8, los compuestos de una cualquiera de las realizaciones 1 a 7 y los grupos contenidos en los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que -alq-RI es -O-(CH<sub>2</sub>)-RI en el que

5 RI es 1-metilpirrolidin-3-ilo o 1-metilpiperidin-3-ilo.

9. En la realización 9, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1 a 8 y los grupos contenidos en los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que R<sub>2</sub> es alquilo, halo, hidroxi o alcoxi. Dentro de la realización 9, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>2</sub> es alquilo, halo o alcoxi. Dentro de la realización 9, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>2</sub> es alcoxi, preferiblemente metoxi o etoxi. Dentro de la realización 9, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>2</sub> es halo, preferiblemente cloro o flúor. Dentro de la realización 9, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>2</sub> es alquilo, preferiblemente metilo o etilo.

10 10. En la realización 10. los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1 a 9 y los grupos contenidos en los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que R<sub>4</sub> es alquilo, preferiblemente metilo o isopropilo.

15 11. En la realización 11, los compuestos de una cualquiera de las realizaciones 1 a 9 y los grupos contenidos en los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que R<sub>4</sub> es NReRf (donde Re es hidrógeno o alquilo, y Rf es hidrógeno, alquilo, alquilo deuterado, alquiltioalquilo, acilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicliclalquilo) donde el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el

20 heterociclico ya sea solos o como parte del cicloalquilalquilo, el aralquilo, el heteroaralquilo y el heterocicliclalquilo en Rf no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 de R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub> en los que R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 11, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>4</sub> es NReRf (en

25 el que Re es hidrógeno o alquilo, y Rf es alquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo deuterado, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicliclalquilo) en el que el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclico solos o como parte del

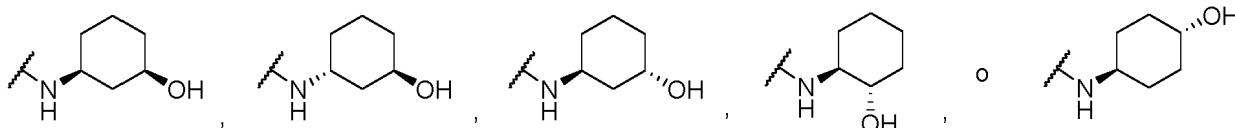
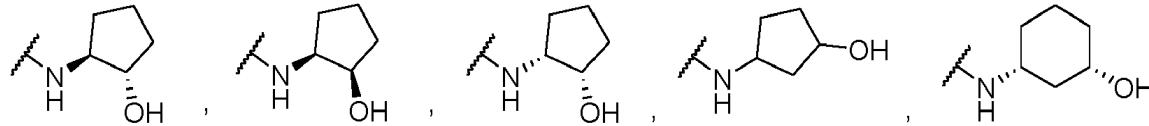
30 cicloalquilalquilo, el aralquilo, el heteroaralquilo y el heterocicliclalquilo en Rf no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2 o 3 de R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub> en el que R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>4</sub> es -NRe-alquilo, preferentemente R<sub>4</sub> es -NH-alquilo o -N(alquil)-alquilo, preferiblemente R<sub>4</sub> es -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-n-propilo, -NH-isopropilo, -N(metil)(isopropilo), -NH-n-butilo, -NH-isobutilo, -NH-terc-butilo, -NH-\*CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (en el que \*C es (R) o (S)), o NH-pentilo (todos los isómeros)

35 más preferiblemente -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-n-propilo o -NH-isopropilo. Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>4</sub> es -NRe-cianoalquilo, preferiblemente R<sub>4</sub> es -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CN o -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CN. Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>4</sub> es -NRe-carboxialquilo, preferiblemente R<sub>4</sub> es -NH-(CH)-C(=O)OH. Dentro de la

40 realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>4</sub> es -NRe-alcoxicarbonilalquilo, preferiblemente R<sub>4</sub> es -NH-(CH)-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>. Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>4</sub> es -NRe-(alquilo deuterado), preferiblemente

45 R<sub>4</sub> es -NH-CD(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (en el que D es deuterio). Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>4</sub> es -NRe-alquiltioalquilo, preferiblemente R<sub>4</sub> es -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>. Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>4</sub> es -NRe-cicloalquilo, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos de R<sub>g</sub> o R<sub>h</sub>, en el que R<sub>g</sub>

50 y R<sub>h</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, halo, haloalquilo y haloalcoxi, preferiblemente R<sub>4</sub> es -NH-ciclopropilo, -NH(1-metilciclopropilo), -NH(1-cianociclopropilo), -NH(2-cianociclopropilo), -NH(1-carboxiciclopropilo), -NH(1-[etoxicarbonil]ciclopropilo), -NH-ciclobutilo, -NH(3-hidroxiciclobutilo), -NH-ciclopentilo, -N(metil)ciclopentilo, -NH-ciclohexilo, -NH-(3-fluorociclobutilo), -NH-(3,3-difluorociclobutilo) o -NH-(3,3-dimetilciclobutilo), más preferiblemente -NH-ciclopropilo, NH-ciclopentilo o NH-ciclohexilo. Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>4</sub> es:

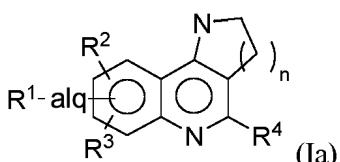


Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R4 es -NH-heterociclico, en el que el heterociclo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 de Rg, Rh y Ri en el que Rg, Rh, y Ri se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi, preferiblemente R4 es -NH-piperidin-4-ilo, -NH-tetrahidropiran-4-ilo, -NH-oxetan-3-ilo, -NH-tetrahidrofuran-3-ilo, -NH-(2,6-dimetiltetrahidropiran-4-ilo) o -NH-(1-alquilpiperidin-4-ilo). Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R4 es -NH-cicloalquilalquilo, en el que el cicloalquilo del cicloalquilalquilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 de Rg y Rh, en el que Rg y Rh se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi, preferiblemente R4 es -NH-CH<sub>2</sub>-cicloalquilo, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 de Rg y Rh en el que Rg y Rh se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi, más preferiblemente R4 es -NH-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, -NH-\*CH(CH<sub>3</sub>)ciclopropilo (en el que \*C es (R) o (S)), -NH-CH<sub>2</sub>-ciclobutilo, -NH-\*CH(CH<sub>3</sub>)ciclobutilo en el que \*C es (R) o (S), -NH-CH<sub>2</sub>-ciclopentilo, -NH-CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, -NH-CH<sub>2</sub>-(3-fluorociclobutilo), -NH-CH<sub>2</sub>-(3,3-difluorociclobutilo), -NH-CH<sub>2</sub>-(3,3-dimetilciclobutilo), -NH-CH<sub>2</sub>-(1-metilciclopropilo), -NH-CH<sub>2</sub>-(1-metilciclobutilo), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-ciclopropilo, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-ciclopentilo o -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-ciclohexilo, incluso más preferiblemente -NH-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo o NH-CH<sub>2</sub>-ciclobutilo. Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R4 es -NH-(hidroxialquilo) o -NH-(alcoxialquilo), preferiblemente R4 es -NH-(2-hidroxietilo), -NH-(2-hidroxibutilo), -NH-(2-hidroxi-2-metilbutilo), -NH-(2-hidroxi-2-metilpropilo), -NH-(2-metoxietilo), -NH-(2-metoxipropilo), -NH-(2-metoxi-2-metilpropilo) o -NH-(2-metoxibutilo). Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R4 es -NH-heterociclolalquilo, en el que el heterociclo del heterociclolalquilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 de Rg, Rh y Ri en el que Rg, Rh y Ri se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi, preferiblemente R4 es -NH-CH<sub>2</sub>-oxetan-3-ilo, -NH-CH<sub>2</sub>-piperidin-4-ilo, -NH-CH<sub>2</sub>-tetrahidropiran-4-ilo, -NH-CH<sub>2</sub>-tetrahidrofuran-3-ilo, -NH-CH<sub>2</sub>-(1-alquilpiperidin-4-ilo), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-oxetan-3-ilo, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-piperidin-4-ilo, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-tetrahidropiran-4-ilo, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-tetrahidrofuran-3-ilo o -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(1-alquilpiperidin-4-ilo). Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R4 es -NH-haloalquilo, preferiblemente R4 es -NH-2-fluoroetilo, -NH-2,2-difluoroetilo, -NH-(2,2,2-trifluoroetilo), -NH-(3-fluoropropilo), -NH-(3,3-difluoropropilo) o -NH-(3,3,3-trifluoropropilo). Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R4 es -NH-heteroaralquilo no sustituido o sustituido con 1 o 2 de Rg y Rh, en el que Rg y Rh se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R4 es -NH-arylalquilo sin sustituir o sustituido con 1 o 2 de Rg y Rh, en el que Rg y Rh se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi, preferiblemente R4 es -NH-(2-fenetilo), -NH-bencilo o -NH-(2,4-dimetoxibencilo). Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R4 es -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-n-propilo, -NH-isopropilo, -N(metil)(isopropilo), -NH-n-butilo, -NH-isobutilo, -NH-terc-butilo, NH-pentilo (todos los isómeros), -NH-ciclopropilo, -NH-ciclobutilo, -NH(3-hidroxiciclobutilo), -NH-ciclopentilo, -N(metil)ciclopentilo, -NH-ciclohexilo, -NH-(3-fluorociclobutilo), -NH-(3,3-difluorociclobutilo), -NH-(3,3-dimetilciclobutilo), -NH-piperidin-4-ilo, -NH-tetrahidropiran-4-ilo, -NH-oxetan-3-ilo, -NH-tetrahidrofuran-3-ilo, -NH-(2,6-dimetiltetrahidropiran-4-ilo), -NH-(1-alquilpiperidin-4-ilo), -NH-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, -NH-CH<sub>2</sub>-ciclobutilo, -NH-CH<sub>2</sub>-ciclopentilo, -NH-CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, -NH-CH<sub>2</sub>-(3-fluorociclobutilo), -NH-CH<sub>2</sub>-(3,3-difluorociclobutilo), -NH-CH<sub>2</sub>-(3,3-dimetilciclobutilo), -NH-CH<sub>2</sub>-(1-metilciclopropilo), -NH-CH<sub>2</sub>-(1-metilciclobutilo), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-ciclopropilo, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-ciclopentilo, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-ciclohexilo, -NH-(2-hidroxietilo), -NH-(2-hidroxibutilo), -NH-(2-hidroxi-2-metilbutilo), -NH-(2-metoxietilo), -NH-(2-metoxi-2-metilbutilo), -NH-(2-metoxibutilo), -NH-2-fluoroetilo, -NH-2,2-difluoroetilo, -NH-(2,2,2-trifluoroetilo), -NH-(3-fluoropropilo), -NH-(3,3-difluoropropilo), -NH-(3,3,3-trifluoropropilo), -NH-(2-fenetilo), -NH(2-fenetilo), pirrolidin-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

45. 12. En la realización 12, los compuestos de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11 y los grupos contenidos en los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que R3 es hidrógeno, cloro o -NH-isopropilo.

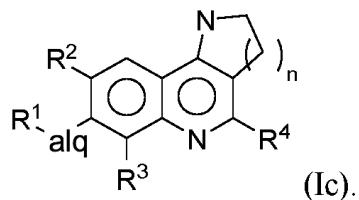
50. 13. En la realización 13, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1 a 12 y los grupos contenidos en los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, son aquellos en los que X es carbono o nitrógeno. Dentro de la realización 13, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que X es carbono. Dentro de la realización 13, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que X es nitrógeno.

55. 14. En algunas realizaciones, los compuestos de la realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tiene la estructura de Fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

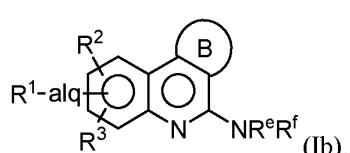


en la que: n es 1, 2 o 3; y R1, R2, R3 y R4 son como se definen en este documento, por ejemplo, en la realización 1. Dentro de la realización 14, alq es -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\*, en la que \* indica el punto de unión a R1. Dentro de la realización 14, R1 es heterociclico, preferiblemente un heterociclico de 5 miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, pirrolidina).

Dentro de la realización 14, R2 es un alcoxi C<sub>1-4</sub> no sustituido, preferiblemente metoxi. Dentro de la realización 14, R3 es H. Dentro de la realización 14, la fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tiene la estructura de la fórmula (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



- 5      15. En algunas realizaciones, los compuestos de la realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen la estructura de Fórmula (Ib), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



- 10     Donde R1, R2, R3, Re, Rf y el anillo B son como se definen aquí, por ejemplo, en la realización 1. Dentro de la realización 15, alq es -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\*, en la que \* indica el punto de unión a R1. Dentro de la realización 15, R1 es heterociclico, preferiblemente un heterociclico saturado de 5 miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo). Dentro de la realización 15, R2 es un alcoxi C<sub>1-4</sub> no sustituido, preferiblemente metoxi. Dentro de la realización 15, R3 es H. Dentro de la realización 15, el anillo B es un heterociclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno que está opcionalmente sustituido. Dentro de la realización 15, el anillo B es un heterociclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>, preferiblemente metilo. Dentro de la realización 15, la Fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tiene la estructura de la Fórmula (Id), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 20     15     20     Donde R1, R2, R3, Re, Rf y el anillo B son como se definen aquí, por ejemplo, en la realización 1. Dentro de la realización 15, alq es -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\*, en la que \* indica el punto de unión a R1; R1 es heterociclico, preferiblemente un heterociclico saturado de 5 miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, pirrolidina); R<sup>2</sup> es un alcoxi C<sub>1-4</sub> no sustituido, preferiblemente metoxi; R3 es H; y el anillo B es un heterociclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno que está opcionalmente sustituido. Dentro de la realización 15 y la Fórmula (Id), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sup>e</sup> es H o metilo, preferiblemente H. Dentro de la realización 15 y la Fórmula (Id), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sup>f</sup> es H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo o heterociclico, en el que el cicloalquilo, el cicloalquilalquilo, el aralquilo y el heterociclico no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos de metilo o hidroxi. Preferiblemente, R<sup>f</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 25     30     35     40     45     50     55     60     65     70     75     80     85     90     95     100     105     110     115     120     125     130     135     140     145     150     155     160     165     170     175     180     185     190     195     200     205     210     215     220     225     230     235     240     245     250     255     260     265     270     275     280     285     290     295     300     305     310     315     320     325     330     335     340     345     350     355     360     365     370     375     380     385     390     395     400     405     410     415     420     425     430     435     440     445     450     455     460     465     470     475     480     485     490     495     500     505     510     515     520     525     530     535     540     545     550     555     560     565     570     575     580     585     590     595     600     605     610     615     620     625     630     635     640     645     650     655     660     665     670     675     680     685     690     695     700     705     710     715     720     725     730     735     740     745     750     755     760     765     770     775     780     785     790     795     800     805     810     815     820     825     830     835     840     845     850     855     860     865     870     875     880     885     890     895     900     905     910     915     920     925     930     935     940     945     950     955     960     965     970     975     980     985     990     995     1000     1005     1010     1015     1020     1025     1030     1035     1040     1045     1050     1055     1060     1065     1070     1075     1080     1085     1090     1095     1100     1105     1110     1115     1120     1125     1130     1135     1140     1145     1150     1155     1160     1165     1170     1175     1180     1185     1190     1195     1200     1205     1210     1215     1220     1225     1230     1235     1240     1245     1250     1255     1260     1265     1270     1275     1280     1285     1290     1295     1300     1305     1310     1315     1320     1325     1330     1335     1340     1345     1350     1355     1360     1365     1370     1375     1380     1385     1390     1395     1400     1405     1410     1415     1420     1425     1430     1435     1440     1445     1450     1455     1460     1465     1470     1475     1480     1485     1490     1495     1500     1505     1510     1515     1520     1525     1530     1535     1540     1545     1550     1555     1560     1565     1570     1575     1580     1585     1590     1595     1600     1605     1610     1615     1620     1625     1630     1635     1640     1645     1650     1655     1660     1665     1670     1675     1680     1685     1690     1695     1700     1705     1710     1715     1720     1725     1730     1735     1740     1745     1750     1755     1760     1765     1770     1775     1780     1785     1790     1795     1800     1805     1810     1815     1820     1825     1830     1835     1840     1845     1850     1855     1860     1865     1870     1875     1880     1885     1890     1895     1900     1905     1910     1915     1920     1925     1930     1935     1940     1945     1950     1955     1960     1965     1970     1975     1980     1985     1990     1995     2000     2005     2010     2015     2020     2025     2030     2035     2040     2045     2050     2055     2060     2065     2070     2075     2080     2085     2090     2095     2100     2105     2110     2115     2120     2125     2130     2135     2140     2145     2150     2155     2160     2165     2170     2175     2180     2185     2190     2195     2200     2205     2210     2215     2220     2225     2230     2235     2240     2245     2250     2255     2260     2265     2270     2275     2280     2285     2290     2295     2300     2305     2310     2315     2320     2325     2330     2335     2340     2345     2350     2355     2360     2365     2370     2375     2380     2385     2390     2395     2400     2405     2410     2415     2420     2425     2430     2435     2440     2445     2450     2455     2460     2465     2470     2475     2480     2485     2490     2495     2500     2505     2510     2515     2520     2525     2530     2535     2540     2545     2550     2555     2560     2565     2570     2575     2580     2585     2590     2595     2600     2605     2610     2615     2620     2625     2630     2635     2640     2645     2650     2655     2660     2665     2670     2675     2680     2685     2690     2695     2700     2705     2710     2715     2720     2725     2730     2735     2740     2745     2750     2755     2760     2765     2770     2775     2780     2785     2790     2795     2800     2805     2810     2815     2820     2825     2830     2835     2840     2845     2850     2855     2860     2865     2870     2875     2880     2885     2890     2895     2900     2905     2910     2915     2920     2925     2930     2935     2940     2945     2950     2955     2960     2965     2970     2975     2980     2985     2990     2995     3000     3005     3010     3015     3020     3025     3030     3035     3040     3045     3050     3055     3060     3065     3070     3075     3080     3085     3090     3095     3100     3105     3110     3115     3120     3125     3130     3135     3140     3145     3150     3155     3160     3165     3170     3175     3180     3185     3190     3195     3200     3205     3210     3215     3220     3225     3230     3235     3240     3245     3250     3255     3260     3265     3270     3275     3280     3285     3290     3295     3300     3305     3310     3315     3320     3325     3330     3335     3340     3345     3350     3355     3360     3365     3370     3375     3380     3385     3390     3395     3400     3405     3410     3415     3420     3425     3430     3435     3440     3445     3450     3455     3460     3465     3470     3475     3480     3485     3490     3495     3500     3505     3510     3515     3520     3525     3530     3535     3540     3545     3550     3555     3560     3565     3570     3575     3580     3585     3590     3595     3600     3605     3610     3615     3620     3625     3630     3635     3640     3645     3650     3655     3660     3665     3670     3675     3680     3685     3690     3695     3700     3705     3710     3715     3720     3725     3730     3735     3740     3745     3750     3755     3760     3765     3770     3775     3780     3785     3790     3795     3800     3805     3810     3815     3820     3825     3830     3835     3840     3845     3850     3855     3860     3865     3870     3875     3880     3885     3890     3895     3900     3905     3910     3915     3920     3925     3930     3935     3940     3945     3950     3955     3960     3965     3970     3975     3980     3985     3990     3995     4000     4005     4010     4015     4020     4025     4030     4035     4040     4045     4050     4055     4060     4065     4070     4075     4080     4085     4090     4095     4100     4105     4110     4115     4120     4125     4130     4135     4140     4145     4150     4155     4160     4165     4170     4175     4180     4185     4190     4195     4200     4205     4210     4215     4220     4225     4230     4235     4240     4245     4250     4255     4260     4265     4270     4275     4280     4285     4290     4295     4300     4305     4310     4315     4320     4325     4330     4335     4340     4345     4350     4355     4360     4365     4370     4375     4380     4385     4390     4395     4400     4405     4410     4415     4420     4425     4430     4435     4440     4445     4450     4455     4460     4465     4470     4475     4480     4485     4490     4495     4500     4505     4510     4515     4520     4525     4530     4535     4540     4545     4550     4555     4560     4565     4570     4575     4580     4585     4590     4595     4600     4605     4610     4615     4620     4625     4630     4635     4640     4645     4650     4655     4660     4665     4670     4675     4680     4685     4690     4695     4700     4705     4710     4715     4720     4725     4730     4735     4740     4745     4750     4755     4760     4765     4770     4775     4780     4785     4790     4795     4800     4805     4810     4815     4820     4825     4830     4835     4840     4845     4850     4855     4860     4865     4870     4875     4880     4885     4890     4895     4900     4905     4910     4915     4920     4925     4930     4935     4940     4945     4950     4955     4960     4965     4970     4975     4980     4985     4990     4995     5000     5005     5010     5015     5020     5025     5030     5035     5040     5045     5050     5055     5060     5065     5070     5075     5080     5085     5090     5095     5100     5105     5110     5115     5120     5125     5130     5135     5140     5145     5150     5155     5160     5165     5170     5175     5180     5185     5190     5195     5200     5205     5210     5215     5220     5225     5230     5235     5240     5245     5250     5255     5260     5265     5270     5275     5280     5285     5290     5295     5300     5305     5310     5315     5320     5325     5330     5335     5340     5345     5350     5355     5360     5365     5370     5375     5380     5385     5390     5395     5400     5405     5410     5415     5420     5425     5430     5435     5440     5445     5450     5455     5460     5465     5470     5475     5480     5485     5490     5495     5500     5505     5510     5515     5520     5525     5530     5535     5540     5545     5550     5555     5560     5565     5570     5575     5580     5585     5590     5595     5600     5605     5610     5615     5620     5625     5630     5635     5640     5645     5650     5655     5660     5665     5670     5675     5680     5685     5690     5695     5700     5705     5710     5715     5720     5725     5730     5735     5740     5745     5750     5755     5760     5765     5770     5775     5780     5785     5790     5795     5800     5805     5810     5815     5820     5825     5830     5835     5840     5845     5850     5855     5860     5865     5870     5875     5880     5885     5890     5895     5900     5905     5910     5915     5920     5925     5930     5935     5940     5945     5950     5955     5960     5965     5970     5975     5980     5985     5990     5995     6000     6005     6010     6015     6020     6025     6030     6035     6040     6045     6050     6055     6060     6065     6070     6075     6080     6085     6090     6095     6100     6105     6110     6115     6120     6125     6130     6135     6140     6145     6150     6155     6160     6165     6170     6175     6180     6185     6190     6195     6200     6205     6210     6215     6220     6225     6230     6235     6240     6245     6250     6255     6260     6265     6270     6275     6280     6285     6290     6295     6300     6305     6310     6315     6320     6325     6330     6335     6340     6345     6350     6355     6360     6365     6370     6375     6380     6385     6390     6395     6400     6405     6410     6415     6420     6425     6430     6435     6440     6445     6450     6455     6460     6465     6470     6475     6480     6485     6490     6495     6500     6505     6510     6515     6520     6525     6530     6535     6540     6545     6550     6555     6560     6565     6570     6575     6580     6585     6590     6595     6600     6605     6610     6615     6620     6625     6630     6635     6640     6645     6650     6655     6660     6665     6670     6675     6680     6685     6690     6695     6700     6705     6710     6715     6720     6725     6730     6735     6740     6745     6750     6755     6760     6765     6770     6775     6780     6785     6790     6795     6800     6805     6810     6815     6820     6825     6830     6835     6840     6845     6850     6855     6860     6865     6870     6875     6880     6885     6890     6895     6900     6905     6910     6915     6920     6925     6930     6935     6940     6945     6950     6955     6960     6965     6970     6975     6980     6985     6990     6995     7000     7005     7010     7015     7020     7025     7030     7035     7040     7045     7050     7055     7060

18. En la realización 18, los compuestos de la realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que el compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se selecciona entre los compuestos números: 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194 y 195 como se muestra en la Tabla 2, o un compuesto original de la sal como se muestra en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto original.
- 5 19. La realización 19 proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 20. La realización 20 proporciona un compuesto de las realizaciones 1 a 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en un método de inhibición de G9a.
- 15 21. En la realización 21, la célula de la realización 20 puede ser una célula cancerosa.
22. La realización 22 proporciona un compuesto de las realizaciones 1 a 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o la composición farmacéutica de la realización 19, para usar en un método para mejorar y/o tratar una hemoglobinopatía.
- 15 23. En la realización 23, la hemoglobinopatía de la realización 22 puede ser enfermedad de células falciformes o betatalasemia.
24. La realización 24 proporciona un compuesto de las realizaciones 1 a 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o la composición farmacéutica de la realización 19, para usar en un método para mejorar y/o tratar un cáncer.
- 20 25. En la realización 25, el cáncer de la realización 24 se puede seleccionar entre: un cáncer colorrectal, un cáncer de osteosarcoma, una leucemia linfoblástica aguda (ALL); una leucemia mieloide aguda (AML); un carcinoma adrenocortical, un sarcoma de Kaposi (sarcoma de tejido blando); un linfoma relacionado con el SIDA (linfoma); un linfoma primario del SNC; un cáncer anal; un tumor carcinoide gastrointestinal; un astrocitoma; un tumor teratoide/rabdoide atípico; un carcinoma de células basales de la piel; un cáncer de las vías biliares; un cáncer de vejiga; un cáncer de hueso (incluye sarcoma de Ewing y osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno); un tumor cerebral; un cáncer de mama; un tumor bronquial, un linfoma de Burkitt; un tumor cardiaco; un tumor embrionario (cáncer cerebral); un tumor de células germinales (cáncer cerebral); un linfoma primario del SNC; un cáncer de cuello uterino; un colangiocarcinoma; un cordoma; una leucemia linfocítica crónica (CLL); una leucemia mielógena crónica (CML); una neoplasia mieloproliferativa crónica; un cáncer colorrectal; un craneofaringioma (cáncer cerebral); un linfoma cutáneo de células T; un carcinoma ductal *in situ* (DCIS); un cáncer endometrial (cáncer uterino); un ependimoma (cáncer cerebral); un cáncer de esófago; un estesioneuroblastoma; un sarcoma de Ewing (cáncer de hueso); tumor extracraneal de células germinales; tumor celular de germen extragonadal; cáncer de ojo; melanoma intraocular; un retinoblastoma; un cáncer de trompa de Falopio; un histiocitoma fibroso de hueso; un cáncer de vesícula biliar; un tumor del estroma gastrointestinal gástrico (estómago) (GIST) (sarcoma de tejido blando); un tumor de células germinales del SNC (cáncer cerebral); un tumor extracraneal de células germinales; un tumor extragonadal de células germinales; un tumor de células germinales de ovario; un cáncer testicular; una enfermedad trofoblástica gestacional; una leucemia de células pilosas; un cáncer de cabeza y cuello; un cáncer hepatocelular (hígado); una histiocitosis, una célula de Langerhans; linfoma de Hodgkin; un cáncer de hipofaringe (cáncer de cabeza y cuello); un melanoma intraocular; un tumor de células de los islotes; un tumor neuroendocrino pancreático; un cáncer de riñón (células renales); una histiocitosis de células de Langerhans; un cáncer de laringe (cáncer de cabeza y cuello); una leucemia; un cáncer de labio y cavidad oral (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de pulmón (células no pequeñas y células pequeñas); un linfoma; un cáncer de mama masculino; un melanoma; un carcinoma de células de Merkel (cáncer de piel); a mesotelioma; un mesotelioma maligno; un cáncer metastásico escamoso de cuello con primario oculto (cáncer de cabeza y cuello); un carcinoma del tracto de la línea media que involucra al gen NUT; un cáncer de boca (cáncer de cabeza y cuello); síndromes múltiples de neoplasia endocrina; mieloma múltiple/neoplasias de células plasmáticas; una micosis fungoide (linfoma); un síndrome mielodisplásico, una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa; un cáncer de cavidad nasal y seno paranasal (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de nasofaringe (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de nasofaringe - neuroblastoma; un linfoma no Hodgkin; un cáncer oral; cáncer de labio y cavidad oral y cáncer orofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de ovario; un cáncer de páncreas; una papilomatosis; 40 un paraganglioma; un cáncer de seno paranasal y cavidad nasal (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de paratiroides; un cáncer de pene; a cáncer de faringe (cáncer de cabeza y cuello); un feocromocitoma; un tumor pituitario; un blastoma pleuropulmonar; un linfoma primario del SNC; un cáncer peritoneal primario; un cáncer de próstata; un cáncer rectal; un rabdomiosarcoma (sarcoma de tejido blando); un cáncer de glándulas salivales (cáncer de cabeza y cuello); un tumor de glándulas salivales; a tumor vascular (sarcoma de tejido blando); un sarcoma uterino; 45 un síndrome de Sezary (linfoma); un cáncer de intestino delgado; un carcinoma de células escamosas; un cáncer de piel; un cáncer escamoso de cuello con primario oculto, metastásico (cáncer de cabeza y cuello); un linfoma cutáneo de células T; un cáncer de garganta (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer nasofaríngeo; un cáncer orofaríngeo; un cáncer de hipofaringe; un timoma y un carcinoma tímico; a cáncer de tiroides; un cáncer de uretra; un cáncer vaginal; un tumor vascular (sarcoma de tejido blando); un cáncer de vulva; un síndrome mielodisplásico (MDS); y un tumor de Wilms.
- 50 26. En la realización 26, el cáncer de cualquiera de las realizaciones 24 a 25 puede seleccionarse entre: un síndrome mielodisplásico (MDS); una leucemia mieloide aguda (AML); un cáncer de ovario; un cáncer de colon; y un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).
- 55 27. La realización 27 proporciona un compuesto de las realizaciones 1 a 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o la composición farmacéutica de la realización 19, para usar en un método para mejorar y/o tratar una enfermedad autoinmune o inflamatoria.

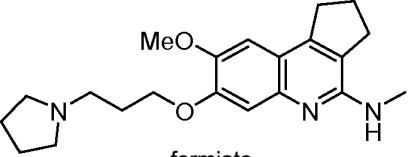
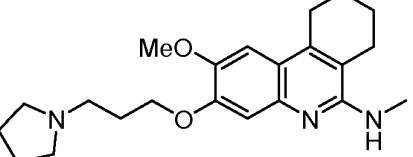
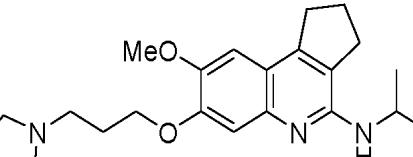
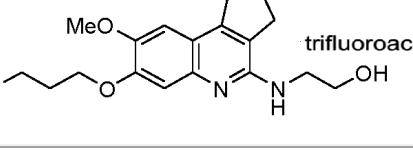
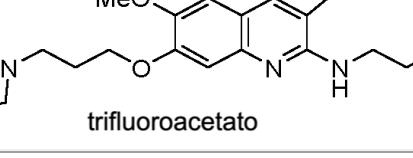
28. En la realización 28, la enfermedad autoinmune o inflamatoria de la realización 27 se puede seleccionar entre: artritis, aterosclerosis, esclerosis múltiple, miastenia grave, enfermedad de Crohn, enfermedad de injerto contra huésped, psoriasis, colitis granulomatosa, colitis de linfocitos, colitis colágena, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, trastornos ampollosos subepidérmicos, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjogren, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, síndrome de fatiga crónica y vasculitis.

5 29. En la realización 29, la enfermedad autoinmune o inflamatoria de cualquiera de las realizaciones 27 a 28 puede ser enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, cirrosis biliar primaria y enfermedad de injerto contra huésped.

10 Los compuestos representativos de Fórmula (I), o sus sales, se divultan en las Tablas 1 y 2 a continuación. Aunque las Tablas 1 y 2 pueden mostrar una sal específica de un compuesto de Fórmula (I), los expertos en la técnica podrán reconocer el compuesto original (en el que el "compuesto original" es un compuesto sin una fracción de sal presente), y otras sales, tales como sales farmacéuticamente aceptables, de esos compuestos en las Tablas 1 y 2.

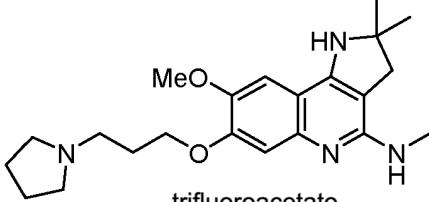
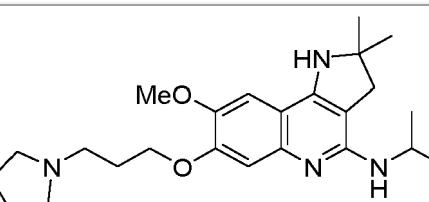
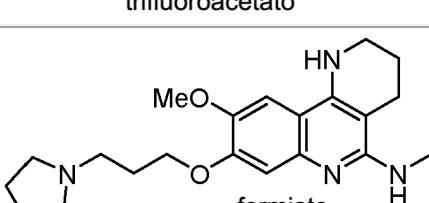
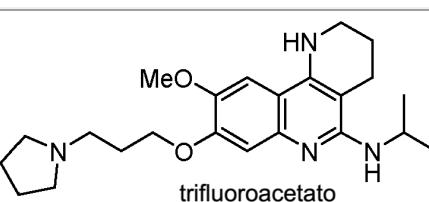
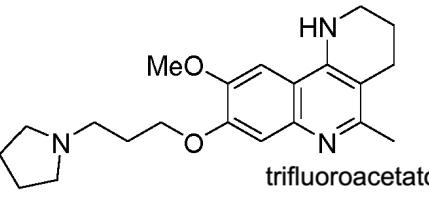
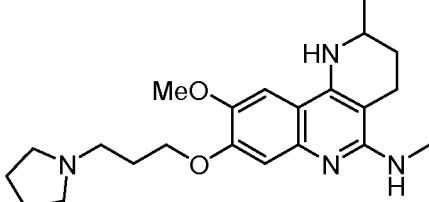
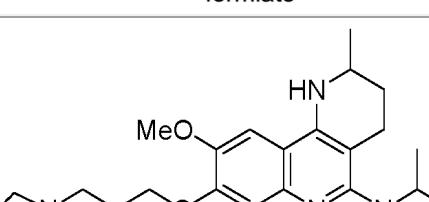
15

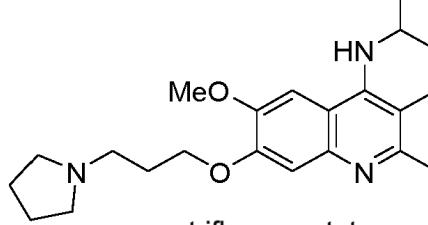
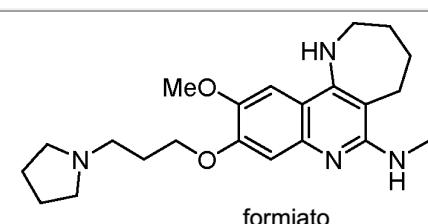
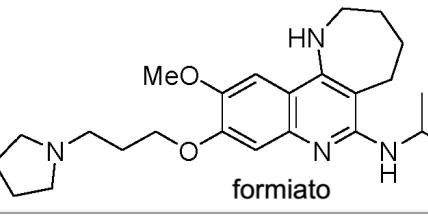
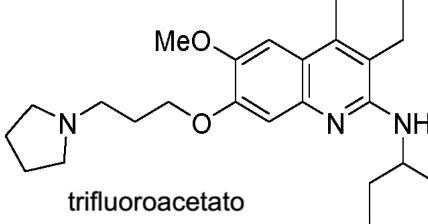
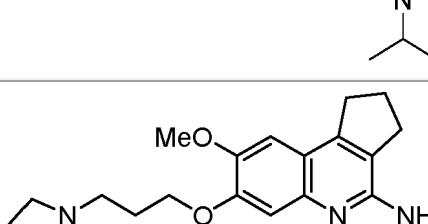
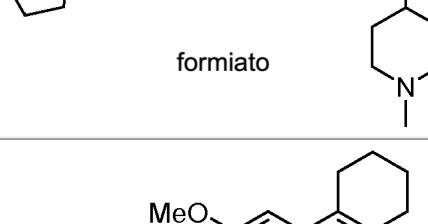
Tabla 1

Compuesto #	Estructura	Nombre	MS Encontrado
1	 formiato	formiato de 8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	356.2
2	 formiato	formiato de 2-metoxi-N-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahydrofenantridin-6-amina	370.2
3	 trifluoroacetato	trifluoroacetato de 8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	384.2
4	 trifluoroacetato	trifluoroacetato de 2-((8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)etan-1-ol	386.3
5	 trifluoroacetato	trifluoroacetato de 8-metoxi-N-(2-feniletil)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	446.3
6	 formiato	formiato de 8-metoxi-2-metil-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	398.4

7	<p>formiato</p>	formiato de N-ciclobutil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H, 2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	396.4
8	<p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de N-ciclopentil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H, 3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	410.4
9	<p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 8-metoxi-N-metil-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	398.2
11	<p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 8-metoxi-7-[(1-methylpyrrolidin-3-il)methoxi]-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	370.4
12	<p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 2-metoxi-N-(oxan-4-il)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahydrofenantridin-6-amina	440.3
13	<p>formiato</p>	formiato de 2-metoxi-N-(propan-2-il)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahydrofenantridin-6-amina	398.3
14	<p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de N-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H, 3H-ciclopenta [c]quinolin-4-il} acetamida	384.2

15	<p>formato</p>	formiato de 2-(2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-ilamino) etan-1-ol	400.2
16	<p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de (1r,3r)-3-(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino) ciclobutan-1-ol	412.3
17	<p>formato</p>	formiato de 8-metoxi-N-[(3R)-oxolan-3-il]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	412.4
18	<p>formato</p>	formiato de 8-metoxi-N-[(3S)-oxolan-3-il]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	412.4
19	<p>formato</p>	formiato de N-ciclopropil-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahydrofenantridin-6-amina	396.2
20	<p>formato</p>	formiato de 2-metoxi-6-(metilamino)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahydrofenantridin-8-ol	386.2
22	<p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-pirrolo [3,2-c]quinolin-4-amina	357.2
23	<p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-pirrolo [3,2-c]quinolin-4-amina	385.2

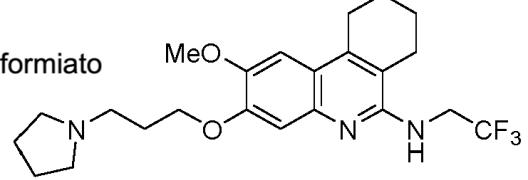
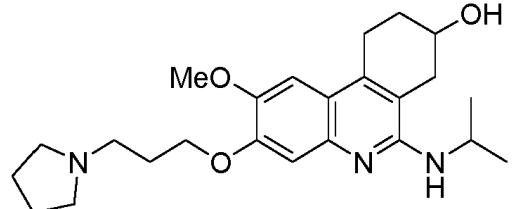
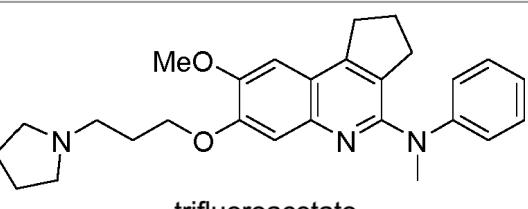
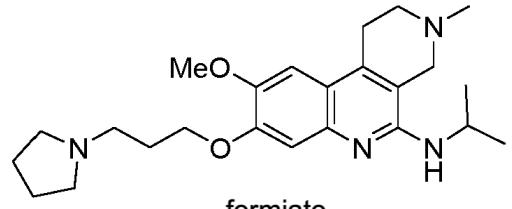
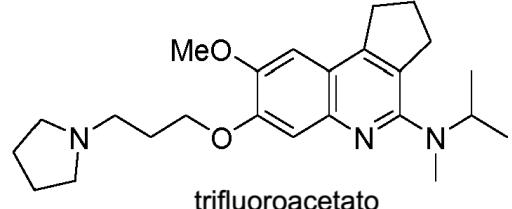
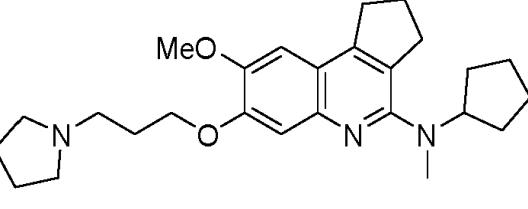
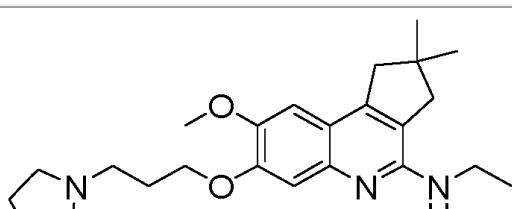
24		trifluoroacetato de 8-metoxi-N,2, 2-trimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il) propoxi]-1H,2H,3H-pirrolo [3,2-c] quinolin-4-amina	385.2
25		trifluoroacetato de 8-metoxi-2,2- dimetil-N-(propan-2-il)-7-[3- (pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H- pirrolo[3,2-c]quinolin-4-amina	413.2
26		formiato de 9-metoxi-N-metil-8- [3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H, 3H,4H-benzo[h] 1,6-naftiridin-5- amina	371.1
27		trifluoroacetato de 9-metoxi-N- (propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il) propoxi]-1H,2H,3H,4H-benzo[h] 1,6-naftiridin-5-amina	399.2
28		trifluoroacetato de 1-[3-({9-metoxi -5-metil-1H,2H,3H,4H-benzo[h] 1,6-naftiridin-8-il}oxi)propil] pirrolidina	356.2
29		formiato de 9-metoxi-N,2-dimetil- 8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H, 2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin- 5-amina	385.3
30		formiato de 9-metoxi-2-metil-N- (propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il) propoxi]-1H,2H,3H,4H-benzo[h] 1,6-naftiridin-5-amina	413.3

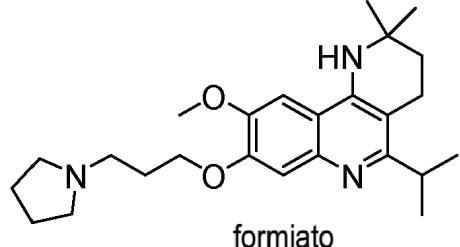
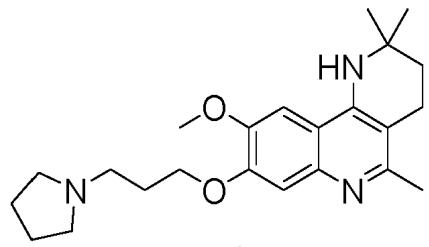
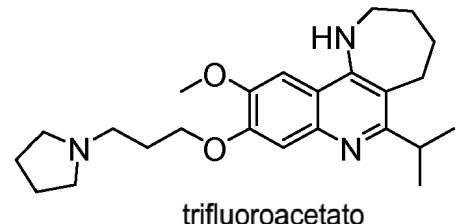
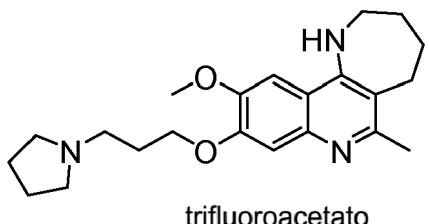
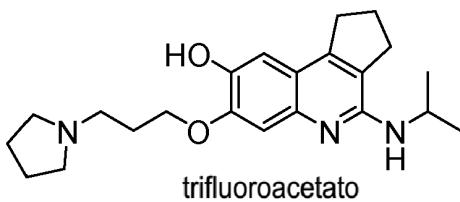
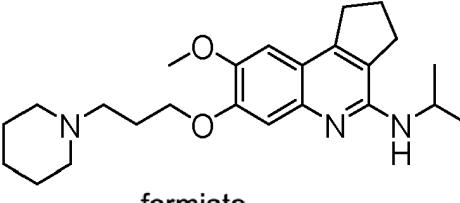
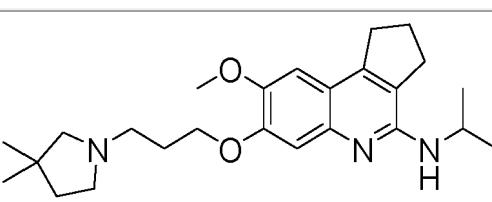
31	 <p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 1-[3-(9-metoxi-2,5-dimetil-1H,2H,3H,4H-benzo [h]1,6-naftiridin-8-il)oxi)propil] pirrolidina	370.2
33	 <p>formiato</p>	formiato de 10-metoxi-N-metil-9-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-6-amina	385.2
34	 <p>formiato</p>	formiato de 10-metoxi-N-(propan-2-il)-9-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-6-amina	413.3
39	 <p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 2-metoxi-N-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina	481.4
41	 <p>formiato</p>	formiato de 2-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina	439.4
42	 <p>formiato</p>	formiato de 2-metoxi-N-(oxan-4-il)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina	425.3

43	<p>formiato</p>	formiato de N-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}-1-(propan-2-il)piperidin-4-amina	467.4
44	<p>formiato</p>	formiato de 8-metoxi-N-(oxetan-3-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	398.3
45		7-metoxi-N-(propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina	386.3
46		8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina	386.4
47		N-ciclopropil-7-metoxi-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina	384.3
48		N-ciclopropil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina	384.3
49	<p>formiato</p>	formiato de N-(ciclobutilmetil)-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-cyclopenta[c]quinolin-4-amina	410.3

50	<p>formiato</p>	formiato de 9-metoxi-N-(propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,4H-pirano [3,4-c] quinolin-5-amina	400.3
51	<p>formiato</p>	formiato de 2-metoxi-3-[1-methylpirrolidin-3-il]metoxi]-N-(propan-2-il)-7,8,9,10-tetrahydro-fenantridin-6-amina	384.3
53	<p>formiato</p>	formiato de 8-metoxi-N,2,2-trimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	384.3
54	<p>formiato</p>	formiato de 8-metoxi-2,2-dimetil-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta [c]quinolin-4-amina	412.3
55	<p>formiato</p>	formiato de N-ciclopropil-9-metoxi-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,4H-pirano [3,4-c] quinolin-5-amina	398.2
57	<p>formiato</p>	formiato de 9-metoxi-N-metil-8-[3-(pirrolidin-1-yl)propoxi]-1H,2H,4H-pirano[3,4-c]quinolin-5-amina	372.2
58	<p>formiato</p>	formiato de N-etil-9-metoxi-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,4H-pirano[3,4-c]quinolin-5-amina	386.2

59	<p>formiato</p>	formiato de 8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina	358.2
60	<p>formiato</p>	formiato de N-etil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina	372.2
61	<p>formiato</p>	formiato de 2-metoxi-6-(metilamino)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidro-fenantridin-8-ol	386.2
62	<p>formiato</p>	formiato del ácido 1-({8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)ciclopropano-1-carboxílico	426.2
63	<p>formiato</p>	formiato de 6-fluoro-8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	402.2
64	<p>formiato</p>	3-({2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidro-fenantridin-6-il}amino)ciclobutan-1-ol	426.3
65	<p>formiato</p>	8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	424.3
66	<p>formiato</p>	8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	438.4

67	 <p>formiato</p>	formiato de 2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina	438.4
68	 <p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 2-metoxi-6-[(propan-2-yl)amino]-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-8-ol	414.2
69	 <p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 8-metoxi-N-metil-N-fenil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-cyclopenta[c]quinolin-4-amina	432.2
71	 <p>formiato</p>	formiato de 9-metoxi-3-metil-N-(propan-2-yl)-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H,4H-benzo[c]2,7-naftridin-5-amina	413.3
72	 <p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 8-metoxi-N-metil-N-(propan-2-yl)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-cyclopenta[c]quinolin-4-amina	398.3
73	 <p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de N-ciclopentil-8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-cyclopenta[c]quinolin-4-amina	424.3
74	 <p>formiato</p>	formiato de N-etil-8-metoxi-2,2-dimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-cyclopenta[c]quinolin-4-amina	398.3

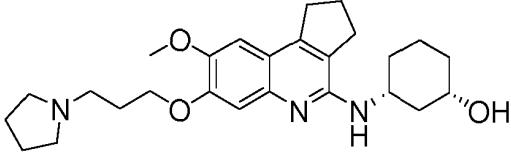
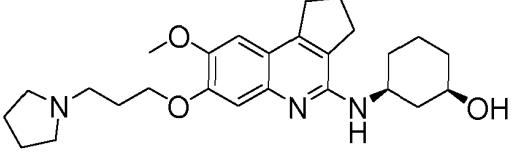
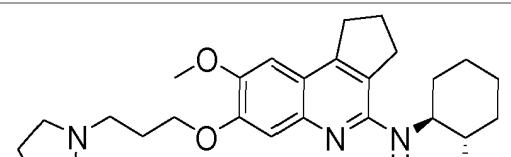
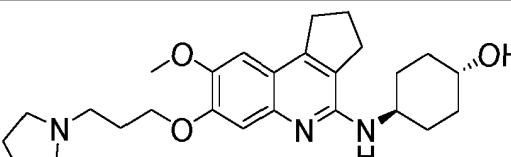
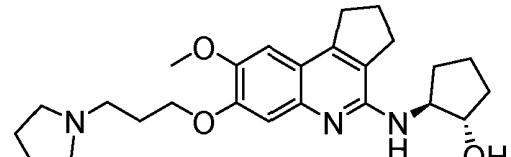
77	 formiato	formiato de 1-[3-([9-metoxi-2,2-dimetil-5-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il]oxi)propil]pirrolidina	412.5
78	 formiato	formiato de 1-[3-([9-metoxi-2,2,5-trimetil-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il]oxi)propil]pirrolidina	384.4
81	 trifluoroacetato	trifluoroacetato de 1-[3-([10-metoxi-6-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-9-il]oxi)propil]pirrolidina	398.2
82	 trifluoroacetato	trifluoroacetato de 1-[3-([10-metoxi-6-metil-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-9-il]oxi)propil]pirrolidina	370.2
84	 trifluoroacetato	trifluoroacetato de 4-[(propan-2-il)amino]-7-[(3-(cyclopentyl)propoxyl)quinaldine-8-ol	370.3
85	 formiato	formiato de 8-metoxi-7-[(3-piperidinyl)propoxyl]-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	398.3
86	 formiato	formiato de 7-[(3,3-dimethylcyclopentyl)propoxyl]-8-metoxi-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	412.3

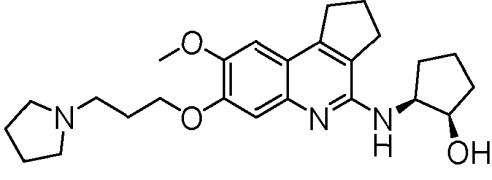
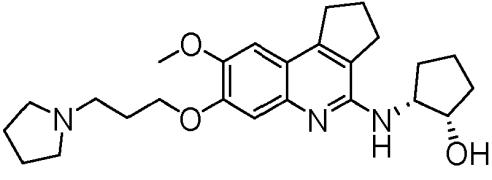
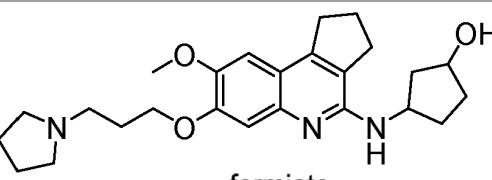
87	<p>formiato</p>	formiato de 8-metoxi-2,2-dimetil-N-(3-metilbutil)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta [c]quinolin-4-amina	440.1
88	<p>formiato</p>	formiato de N-[(1S)-1-ciclopropil-ethyl]-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta [c]quinolin-4-amina	410.2
89	<p>formiato</p>	formiato de N-[(1R)-1-ciclopropil-ethyl]-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	410.2
91	<p>formiato</p>	formiato de N-butil-8-metoxi-2,2-dimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	426.1
92	<p>formiato</p>	formiato de 7-[3-(dimetilamino)propoxi]-8-metoxi-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	358.2
93	<p>formiato</p>	formiato de 7-[3-(dietilamino)propoxi]-8-metoxi-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	386.3
94	<p>formiato</p>	formiato de N-tert-butil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	398.2

95	<p>formiato</p>	formiato de N-isobutil-8-metoxi-2,2-dimetil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	426.1
96	<p>formiato</p>	formiato de N-(ciclobutilmetil)-8-metoxi-2,2-dimetil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	438.1
97	<p>formiato</p>	formiato de N-(ciclopropilmetil)-8-metoxi-2,2-dimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	424.1
99	<p>formiato</p>	formiato de N-[(2S)-butan-2-il]-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	398.4
100	<p>formiato</p>	formiato de N-[(2R)-butan-2-il]-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	398.4
101	<p>formiato</p>	formiato de N-(2,2-dimetilpropil)-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	412.3
102	<p>HCl</p> <p>HCl</p>	Clorhidrato de 8-metoxi-N-[(2- <sup>2</sup> H)propan-2-il]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	385.2

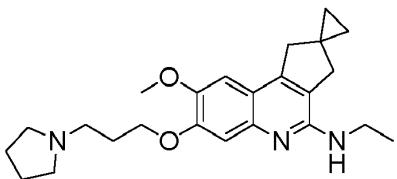
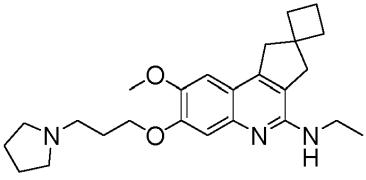
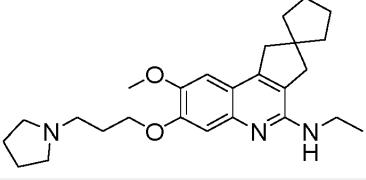
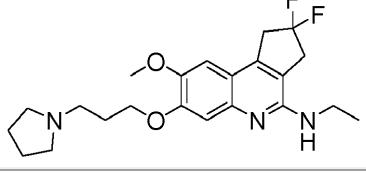
103	<p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 8-metoxi-N-(2-metilpropil)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	398.2
104	<p>Ácido trifluoroacético</p>	trifluoroacetato de 8-metoxi-N-propil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	384.2
105	<p>Ácido trifluoroacético</p>	trifluoroacetato de N-ciclopropil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	382.2
106	<p>Ácido trifluoroacético</p>	trifluoroacetato de N-etil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	370.2
107	<p>Ácido trifluoroacético</p>	trifluoroacetato de N-ciclohexil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	424.4
108	<p>Ácido trifluoroacético</p>	trifluoroacetato de N-(ciclopropilmetil)-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	396.4
112	<p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 8-metoxi-7-[3-(morpholin-4-il)propoxi]-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	400.2

115	<p>formiato</p>	formiato de N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il) propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta [c]quinolin-4-amina	492.1
116	<p>formiato</p>	formiato de 8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	342.1
117	<p>formiato</p>	formiato de N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-8-metoxi-2,2-dimethyl-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	520.1
118	<p>formiato</p>	formiato de 8-metoxi-2,2-dimethyl-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	370.1
119	<p>formiato</p>	formiato de 3-(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-ilamino)propanonitrilo	395.2
120	<p>formiato</p>	formiato de 8-metoxi-N-[2-(methylsulfanyl)ethyl]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta [c]quinolin-4-amina	416.2

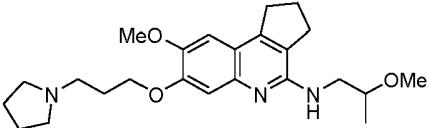
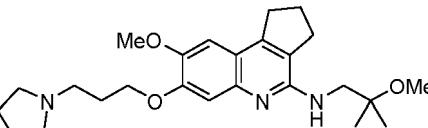
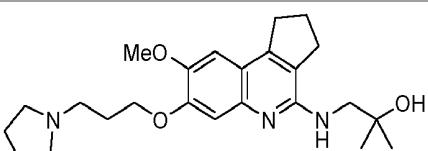
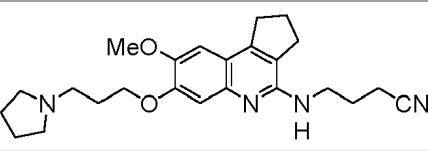
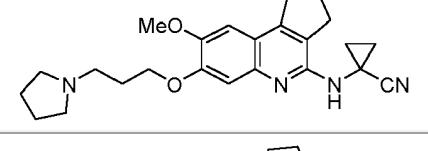
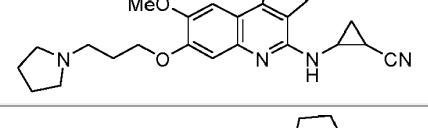
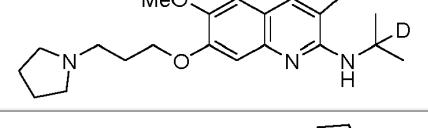
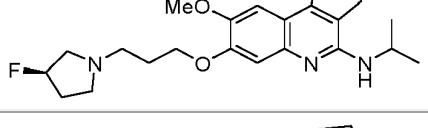
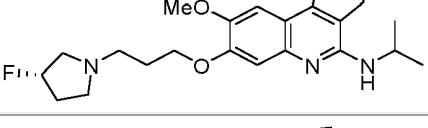
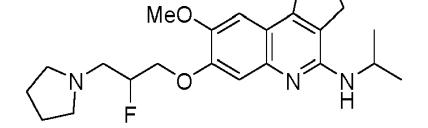
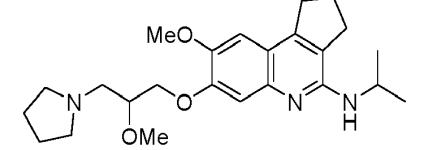
121	  <p>(mezcla como sal de formiato 1:1)</p>	formiato de (1S,3R)-3-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H, 2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol y formiato de (1R,3S)-3-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H, 2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol (mezcla 1:1) y formiato de (1S,3R)-3-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H, 2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol y formiato de (1R,3S)-3-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H, 2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol (mezcla 1:1)	440.2
122	 <p>formiato</p>	formiato de (1S,2S)-2-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H, 2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol	440.2
123	 <p>formiato</p>	formiato de (1R,4R)-4-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H, 2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol	440.2
124	 <p>formiato</p>	formiato de (1S,2S)-2-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H, 2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)ciclopentan-1-ol	426.1

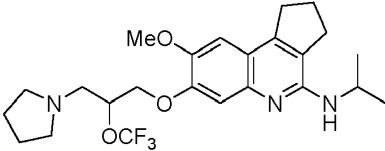
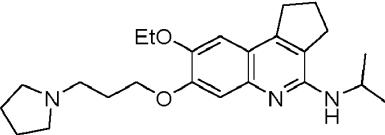
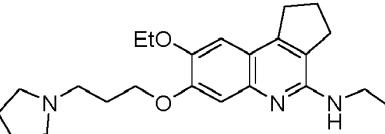
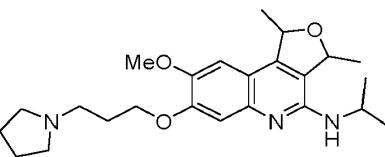
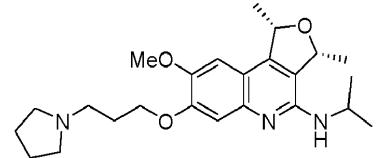
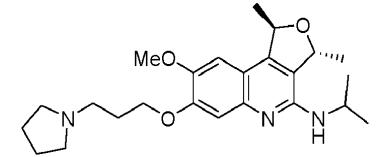
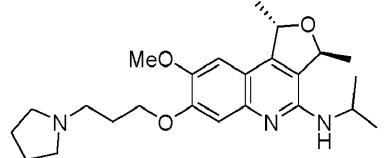
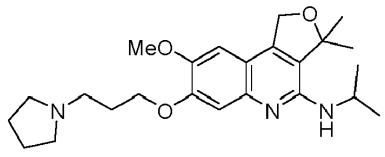
125	  mezcla como sal de formiato 1:1	formiato de (1R2S)-2-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)ciclopantan-1-ol	426.1
126	 formiato	formiato de 3-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)ciclopantan-1-ol	426.1

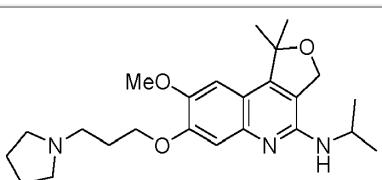
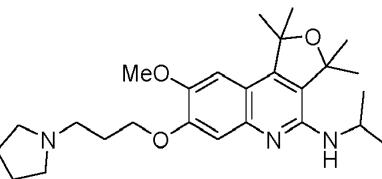
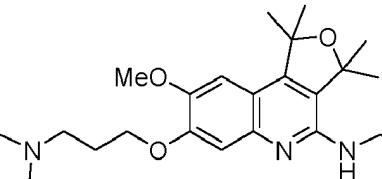
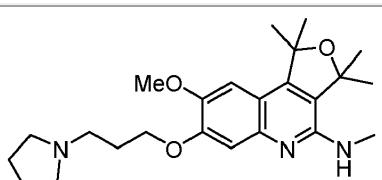
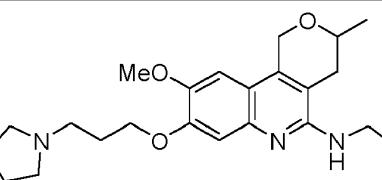
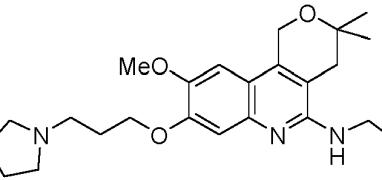
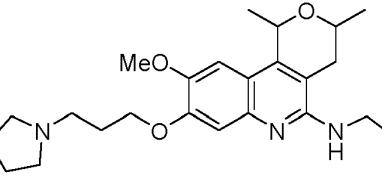
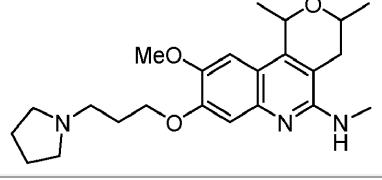
[Tabla 2]

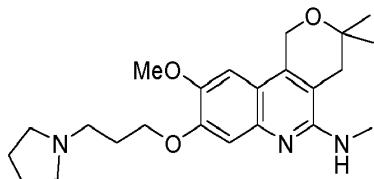
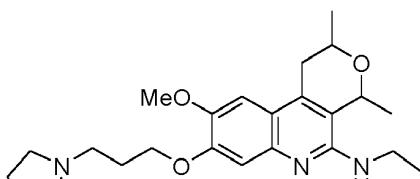
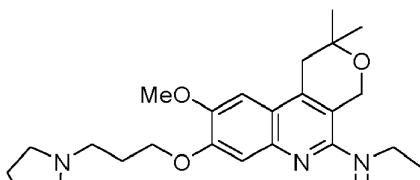
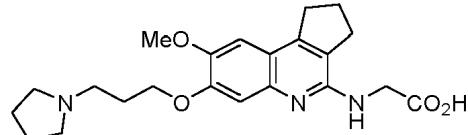
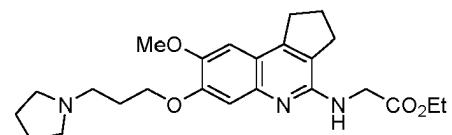
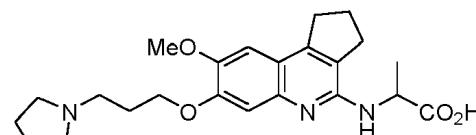
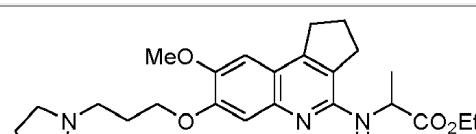
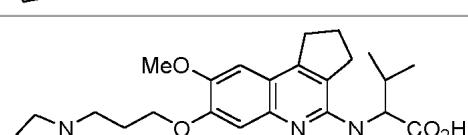
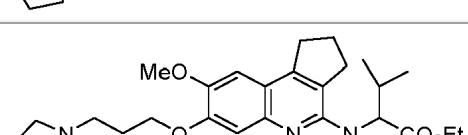
Compuesto #	Estructura	Nombre
134		N-etil-8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidroespiro [ciclopenta[c]quinolin-2,1'-ciclopropan]-4-amina
135		N-etil-8'-metoxi-7'-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1',3'-dihidroespiro[ciclobutane-1,2'-ciclopenta[c]quinolin]-4'-amina
136		N-etil-8'-metoxi-7'-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1',3'-dihidroespiro[ciclopentane-1,2'-ciclopenta[c]quinolin]-4'-amina
137		N-etil-2,2-difluoro-8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

Compuesto #	Estructura	Nombre
138		N-etil-8'-metoxi-7'-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1',3'-dihidroespiro [ciclohexane-1,2'-ciclopenta[c]quinolin]-4'-amina
139		9-chloro-8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
140		8-metoxi-N4,N9-bis(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4,9-diamina
149		8-metoxi-N-(1-metilciclopropil)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
150		N-ciclohexil-8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
151		etil1-({8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)ciclopropane-1-carboxilato
152		N-benzil-8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
153		(S)-N-(1-ciclobutiletil)-8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
154		(R)-N-(1-ciclobutiletil)-8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
155		8-metoxi-N-(2-metoxietil)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

Compuesto #	Estructura	Nombre
156		8-metoxi-N-(2-methoxipropil)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
157		8-metoxi-N-(2-metoxi-2-metilpropil)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
158		1-((8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-ol
159		4-((8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino) butanonitrilo
160		1-((8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino) ciclopropano-1-carbonitrilo
161		2-((8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino) ciclopropano-1-carbonitrilo
162		8-metoxi-N-(propan-2-il-2-d)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
163		(R)-7-(3-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)propoxi)-N-isopropil-8-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
164		(S)-7-(3-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)propoxi)-N-isopropil-8-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
165		7-(2-fluoro-3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-N-isopropil-8-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
167		N-isopropil-8-metoxi-7-(2-methoxi-3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

Compuesto #	Estructura	Nombre
168		N-isopropyl-8-methoxy-7-(3-(pirrolidin-1-il)2-(trifluorometoxi)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta [c]quinolin-4-amina
169		8-ethoxy-N-isopropyl-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
170		8-ethoxy-N-ethyl-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
171		N-isopropyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina
172		(1S,3R)-N-isopropyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina
173		(1R,3R)-N-isopropyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina
174		(1R,3S)-N-isopropyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina
175		(1S,3S)-N-isopropyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina
176		N-isopropyl-8-methoxy-3,3-dimethyl-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina

Compuesto #	Estructura	Nombre
177		N-isopropil-8-metoxi-1,1-dimetil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina
178		N-isopropil-8-metoxi-1,1,3,3-tetrametil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina
179		N-etil-8-metoxi-1,1,3,3-tetrametil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina
180		8-metoxi-N,1,1,3,3-pentametil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina
181		N-etil-9-metoxi-3-metil-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]quinolin-5-amina
182		N-etil-9-metoxi-3,3-dimetil-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]quinolin-5-amina
183		N-etil-9-metoxi-1,3-dimetil-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]quinolin-5-amina
184		9-metoxi-N,1,3-trimetil-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]quinolin-5-amina

Compuesto #	Estructura	Nombre
185		9-metoxi-N,3,3-trimetil-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]quinolin-5-amina
186		N-etil-9-metoxi-2,4-dimetil-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,4-dihidro-2H-pirano[3,4-c]quinolin-5-amina
187		N-etil-9-metoxi-2,2-dimetil-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,4-dihidro-2H-pirano[3,4-c]quinolin-5-amina
188		ácido 2-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)acético
189		2-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)acetato de etilo
190		ácido 2-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)propanoico
191		2-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)propanoato de etilo
192		ácido 2-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)-3-metilbutanoico
193		2-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)-3-metilbutanoato de etilo

Compuesto #	Estructura	Nombre
194		ácido 2-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H, 2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)-2-metil propanoico
195		2-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)-2-metilpropanoato de etilo

## Esquema general de síntesis

5 Los compuestos de esta divulgación se pueden preparar mediante los métodos descritos en los esquemas de reacción que se muestran a continuación.

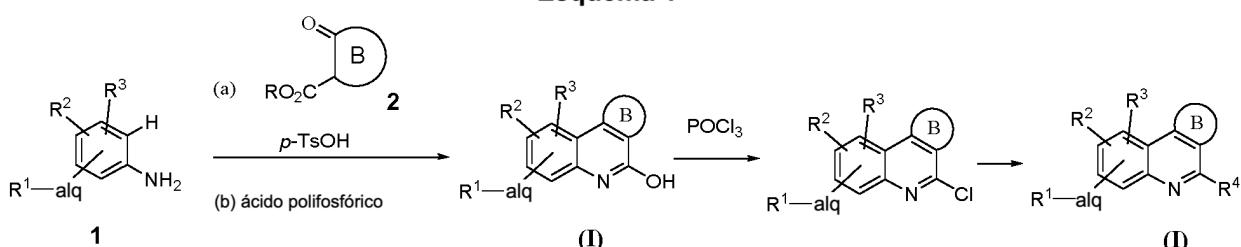
10 Los materiales de partida y los reactivos usados en la preparación de estos compuestos están disponibles de proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica que siguen los procedimientos establecidos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd' Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de esta divulgación, y se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas y se sugerirán a un experto en la técnica que lea esta divulgación. Los materiales de partida, los compuestos intermedios y los productos finales de la reacción o reacciones pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, que incluyen, entre otras, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluidas constantes físicas y datos espectrales.

25 A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica en un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, tal como de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C y además tal como aproximadamente a temperatura de la habitación (o ambiente), por ejemplo, aproximadamente 20 °C. Las rutas que se muestran y describen en este documento son solo ilustrativas y no tienen la intención de limitar el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera, ni deben interpretarse como tal. Los expertos en la técnica podrán reconocer modificaciones de las síntesis divulgadas e idear rutas alternativas basadas en las divulgaciones de este documento; todas esas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

30 Los compuestos de Fórmula (I) en los que el anillo B es cicloalquilo o heterociclico saturado de 5, 6 o 7 miembros, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre CH o C (en los que un sustituyente está unido), X es C, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en el Sumario, se pueden preparar mediante el siguiente procedimiento descrito en el Esquema 1 a continuación.

35

## Esquema 1

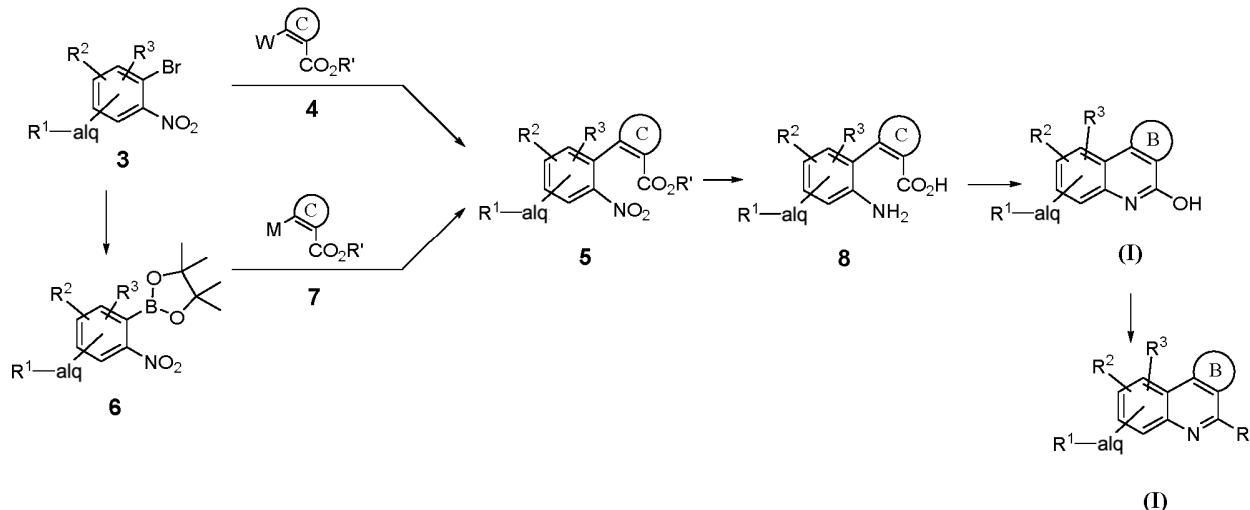


40 La reacción de un compuesto de fórmula 1 en la que -alq-R1, R2 y R3 son como se definen en el Sumario, o un grupo precursor del mismo con 2-oxocicloalquilcarboxilato o 2-oxoheterocicliclcarboxilato de fórmula 2 en el que R es alquilo y el anillo B no está sustituido o está sustituido con Rj, Rk, Rl y/o Rm como se definió en el Sumario, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido, como ácido p-toluenosulfónico, seguido del tratamiento del producto compuesto

intermedio resultante con ácido polifosfórico a 90 °C hasta la temperatura de reflujo proporciona un compuesto tricíclico anular de Fórmula (I) en el que R<sup>4</sup> es hidroxi. Los compuestos de fórmula 1 se pueden preparar a partir de materiales comercialmente disponibles tales como 2-metoxi-5-nitrofenol mediante métodos bien conocidos en la técnica (véanse las referencias en los ejemplos de síntesis a continuación). Los compuestos de fórmula 2 tales como 2-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo, 2-oxociclohexano-1-carboxilato de metilo, 4-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo y 1-metil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de metilo están disponibles comercialmente. Otros compuestos de fórmula 2 están fácilmente disponibles a través de procedimientos de síntesis bien conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., 4,4-dimetil-2-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo y los análogos cercanos, véase Gellman et al, Organic Letters, 2004, Vol 6, No. 24, páginas 4411-4414). El compuesto de Fórmula (I) en el que R<sup>4</sup> es hidroxi puede convertirse en otros compuestos de Fórmula (I) convirtiéndolo primero en un compuesto correspondiente en el que R<sup>4</sup> es halo, por ejemplo, cloro, seguido de otras transformaciones. Las condiciones de reacción utilizadas para estas transformaciones dependen de la naturaleza de los grupos R<sup>4</sup>. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) en los que R<sup>4</sup> es NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> (en los que R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son como se definen en el Sumario) se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto correspondiente en el que R<sup>4</sup> es halo, tal como cloro, con una amina de fórmula NHR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> bajo las condiciones de reacción de acoplamiento de Buchwald. Los compuestos de Fórmula (I) en los que R<sup>4</sup> es alquilo, cicloalquilo, -cicloalquenilo, heterociclico, fenilo o heteroarilo, se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto correspondiente en el que R<sup>4</sup> es cloro con reactivos borónicos en condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki, reactivo de Zn bajo acoplamiento de Negishi, o derivados de estaño en condiciones de reacción de acoplamiento de Stille. Un experto en la técnica reconocerá que los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden modificarse, según sea necesario, durante la ruta de síntesis anterior.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) en los que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre CH o C (en los que un sustituyente está unido), X es C y el anillo B, R1, R2, R3 y R4 son como se definen en el Sumario, se pueden preparar mediante el siguiente procedimiento descrito en el Esquema 2 a continuación.

Esquema 2



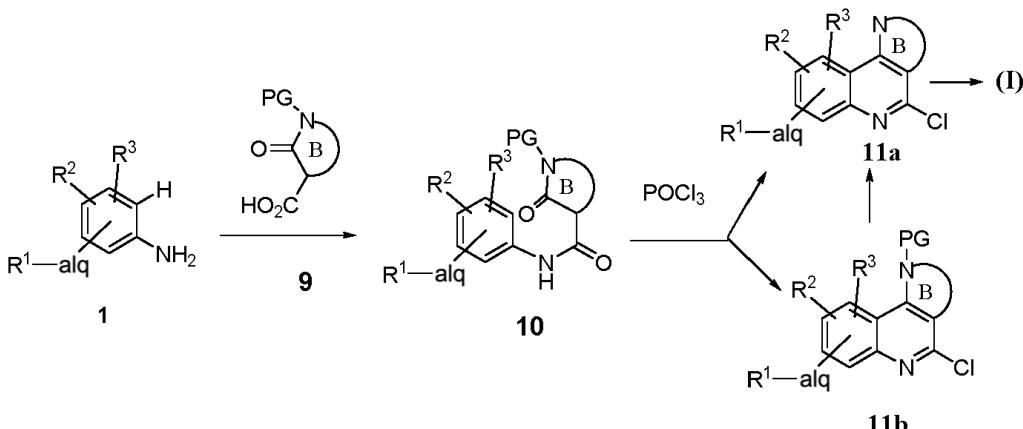
Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar siguiendo las rutas de síntesis representadas en el Esquema 2. Reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula 3 en el que -alq-R1, R2 y R3 son como se definen en el Sumario o un grupo precursor del mismo, con un compuesto de fórmula 4 (en el que el anillo C es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquenilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquenilo de 5, 6 o 7 miembros, cada uno de los anillos antes mencionados sustituido con Rj Rk, RI y/o Rm como se definió en el Sumario, W es -B(OH)<sub>2</sub>, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo-, tributilestanilo u otros grupos funcionales apropiados y R' es H o alquilo) en presencia de catalizadores apropiados tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dcloropaladio(II) produce un compuesto intermedio de Fórmula 5. El compuesto de fórmula 3 tal como 1-[3-(4-bromo-2-metoxi-5-nitrofenoxi)propil]pirrolidina se puede elaborar a partir de material comercialmente disponible, tal como 4-bromo-2-metoxifenol, a través de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (véanse los ejemplos de síntesis a continuación como referencia). Los compuestos de fórmula 4 se pueden adquirir a través de fuentes comerciales. Alternativamente, el compuesto 4 en el que W es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo o 1,1,1-tributilestanano se puede preparar a partir del compuesto de fórmula 7 (en el que M es halo y R' es como se definió anteriormente) haciendo reaccionar el compuesto 7 con reactivos apropiados tales como 4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) o 1,1,1,2,2,2-hexabutildistananano en presencia de un catalizador adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dcloropaladio(II), respectivamente. El compuesto 4 en el que W es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo puede someterse a hidrólisis para producir el compuesto correspondiente de fórmula 4 en el que W es -B(OH)<sub>2</sub>. Los compuestos de fórmula 7 en los que M es Br o Cl, tales como 4-clorotiazol-5-carboxilato de etilo, 2-bromobenzoato de metilo, 4-cloro-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo, 2-

cloronicotinato de metilo, 3-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, 4-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo, 5-cloro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, ácido 3-bromotifeno-2-carboxílico o ácido 2-bromo-3-tiofenocarboxílico están disponibles comercialmente. El compuesto 7 en el que M es -OTf se puede preparar a partir del correspondiente material de partida comercialmente disponible de 2-oxocicloalquilcarboxilato o 2-oxoheterociclocarboxilato, tal como 5 3-metil 4-oxopiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo, mediante métodos bien conocidas por los expertos en la materia (véase Organic Letters, 2012, 14(12): 2940 - 2943; y Organic Letters, 2003, 5(1):59 - 61).

Alternativamente, el compuesto de fórmula 5 se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de organoborano de fórmula 6 con un compuesto de fórmula 7 en las condiciones de acoplamiento descritas anteriormente. El 10 compuesto de fórmula (I) se prepara a partir del compuesto 5 por reducción del grupo nitrógeno en condiciones de reducción adecuadas, tal como tratamiento con Zn, Fe, cloruro de estaño (II), o en condiciones de hidrogenación, tal como Pd/C en atmósfera de hidrógeno, seguido de hidrólisis del grupo éster (en el que R' = -alquilo) en condiciones de reacción básicas (por ejemplo, hidróxido de sodio (NaOH) o hidróxido de litio (LiOH)) para proporcionar un compuesto amino de fórmula 8. La reacción de acoplamiento de amida intramolecular del compuesto 8 facilitada por reactivos de 15 acoplamiento de amida bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU) e hidroxibenzotriazol (HOBT), 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) y HOBT, o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio (PyBOP) en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida (DMF) o 1,4-dioxano, a temperatura ambiente proporciona un compuesto de Fórmula (I) en el que R4 es hidroxi que se puede convertir en otro compuesto de Fórmula 20 (I) como se describió anteriormente en el Esquema 1.

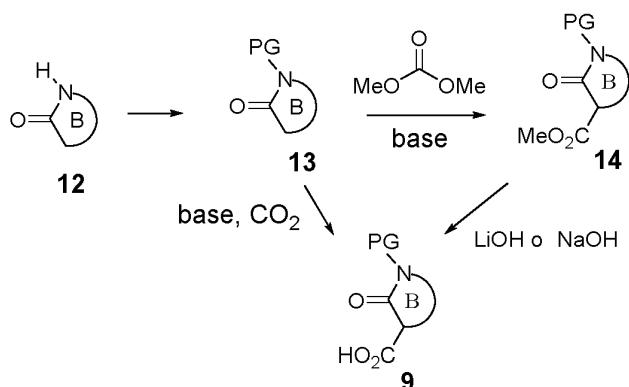
Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) en los que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre CH y C (en los que un sustituyente está unido), X es C, el anillo B es heterociclico saturado que se muestra en la estructura a 25 continuación y R1, R2, R3, y R4 son como se definen en el Sumario, se pueden preparar mediante el siguiente procedimiento descrito en el Esquema 3.

### Esquema 3



30 Reacción de un compuesto de fórmula 1 en el que -alq-R1, R2 y R3 son como se definen en el Sumario o un grupo precursor del mismo, con un compuesto heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros de fórmula 9 no sustituido o sustituido con Rj, Rk, Rl y/o Rm como se definió en el Sumario, por ejemplo, ácido pirrolidin-3-carboxílico, ácido 2-oxopiperidin-3-carboxílico o ácido 2-oxoazepan-3-carboxílico en los que PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado (tal como bencílo, p-metoxibencílo o Boc) en presencia de un agente de acoplamiento de amida (tal como 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU) e hidroxibenzotriazol (HOBT), 1-etyl-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida (EDCI) y HOBT, o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio (PyBOP)) en un disolvente apropiado (tal como dimetilformamida (DMF) o 1,4-dioxano) a 35 temperatura ambiente produce el compuesto 10.

Los compuestos de fórmula 9 se pueden preparar como se muestra a continuación:



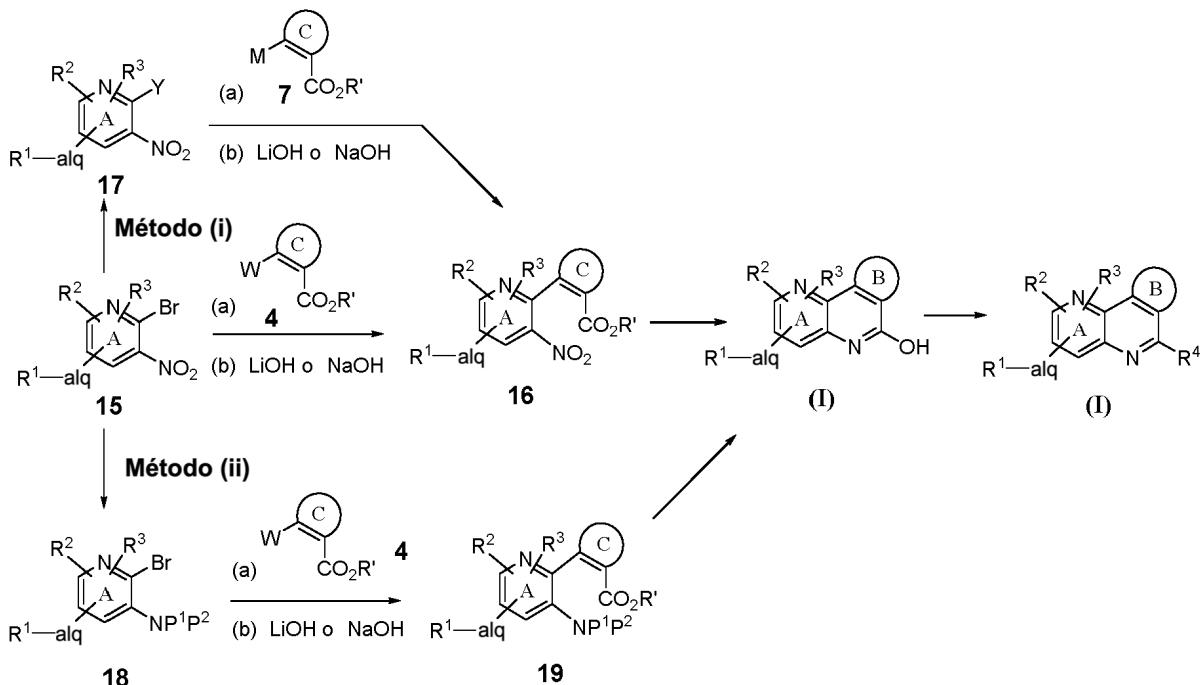
Los compuestos de fórmula 9 se pueden preparar a partir de un compuesto heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros de fórmula 13 por desprotonación del compuesto 13 con una base adecuada tal como  $^t\text{BuLi}$  o diisopropilamida de litio (LDA) seguido de tratamiento con Gas  $\text{CO}_2$  (ver Zhang et. al., Organic Letters, 2016, 18(3):348 - 351 para un método representativo). Los compuestos de fórmula 13 tales como 1-bencil-2-pirrolidinona y 1-bencilpiperidin-2-ona están disponibles comercialmente. Los compuestos de fórmula 13 también pueden prepararse protegiendo el átomo de nitrógeno de una lactama comercialmente disponible de fórmula 12 (tal como azepan-2-ona, 2-piperidinona, 6-metil-2-piperidinona, 6,6-dimetilpiperidin-2-ona y 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona), por ejemplo, haciendo reaccionar 12 en condiciones de reacción de alquilación (tal como con cloruro de bencilo ( $\text{BnCl}$ ) o cloruro de p-metoxibencilo (PMBCl) bajo una condición mediada por hidruro de sodio ( $\text{NaH}$ ) o carbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) en disolventes apropiados, tales como tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF). Los compuestos de fórmula 13 en los que PG es Boc pueden obtenerse mediante el tratamiento de una lactama de fórmula 12 (tal como azepan-2-ona, 2-pirrolidinona, 2-piperidinona, 6-metil-2-piperidinona, 6,6-dimetilpiperidin-2-ona, 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona, etc.) con dicarbonato de terc-butilo en presencia de 4-dimetilaminopiridina en un disolvente disolventes apropiados, como acetonitrilo o dimetilformamida (DMF).

Alternativamente, los compuestos de fórmula 9 se pueden preparar por hidrólisis del grupo éster en los compuestos de fórmula 14 con una base, tal como hidróxido de sodio ( $\text{NaOH}$ ) o hidróxido de litio ( $\text{LiOH}$ ). Los compuestos de fórmula 14 se pueden preparar mediante la desprotonación del compuesto 12 con bases, tales como  $^t\text{BuLi}$  o diisopropilamida de litio (LDA), seguido de tratamiento con carbonato de dimetilo.

El tratamiento del compuesto 10 con  $\text{POCl}_3$  a  $90^\circ\text{C}$  a temperatura de refugio durante un máximo de 16 h proporciona un compuesto de fórmula 11a en el que R4 es cloro (cuando PG es Boc o metoxibencilo) o fórmula 11b (cuando PG es bencilo). La eliminación del grupo protector de amino en 11b proporciona un compuesto de fórmula 11a. Los compuestos de fórmula 11a se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) como se describe en este documento.

Los compuestos de Fórmula (I) en los que  $Z^1$  es N,  $Z^2$  es CH o C (en los que un sustituyente está unido), X es C y el anillo B, R1, R2, R3 y R4 son como se definen en el Sumario, pueden prepararse mediante el siguiente procedimiento descrito en el Esquema 4 a continuación.

Esquema 4



La reacción de un compuesto de fórmula 15 en el que -alq-R1, R2 y R3 son como se definen en el Sumario o un grupo precursor del mismo, con un compuesto de fórmula 4 en las condiciones de reacción descritas en el Esquema 2 proporciona un compuesto de fórmula 16. Compuestos de la fórmula 15 se puede preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar 2-bromo-6-metoxi-3-nitro-5-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]piridina y 6-bromo-2-metoxi-5-nitro-N-[3-(pirrolidin-1-il)propil]piridin-3-amino a partir de 3-hidroxi-piridina y 3-aminopiridina comercialmente disponibles mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica (véanse los procedimientos bibliográficos tales como Australian Journal of Chemistry, 1981, 34(4):927 - 932; Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24(24):5630 - 5634; el documento WO 2008/101682 A2, y Journal of Heterocyclic Chemistry, 1972, 9:1039-1043). El compuesto 16 se puede convertir en el compuesto de fórmula (I) en el que R4 es hidroxi como se describe en el esquema 2 de este documento y otro compuesto de fórmula (I) como se describe en el esquema 1 de este documento.

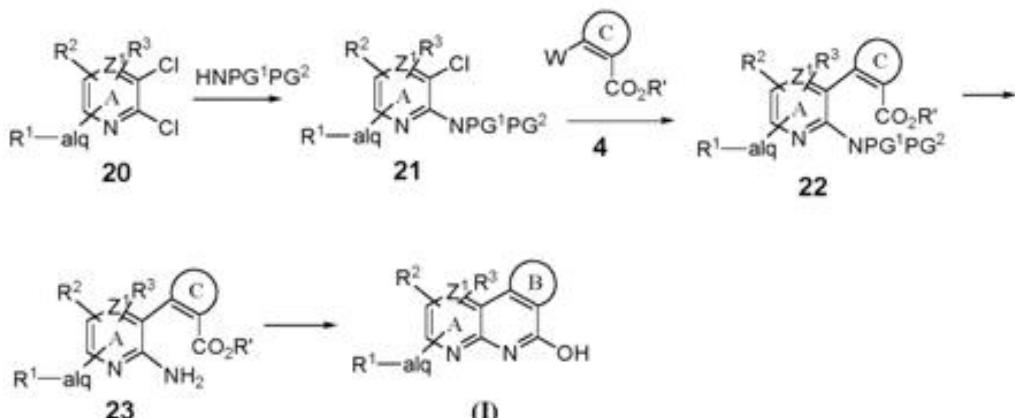
Alternativamente, el compuesto 15 se puede convertir en un compuesto de Fórmula (I) siguiendo el método ilustrado en los Métodos (i) y (ii) del presente documento.

En el Método (i), el Compuesto 15 se convierte primero en un compuesto de fórmula 17 en el que Y es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanil-, -B(OH)<sub>2</sub>, -tributilestanilo, u otros grupos funcionales apropiados. Luego, el compuesto 17 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 7 como se describe en el Esquema 2 del presente documento para proporcionar un compuesto de fórmula 16, que después de la reducción del grupo nitro, la hidrólisis del éster y la reacción de acoplamiento de amida intramolecular proporciona el compuesto de fórmula (I) (en el que R4 es hidroxi) que se puede convertir en otro compuesto de Fórmula (I) como se describió anteriormente en el Esquema 1.

En el Método (ii), el compuesto 15 se convierte en un compuesto de fórmula 18 (en el que P1 y P2 se seleccionan independientemente entre H y Boc) mediante la reducción del grupo nitrógeno con un agente reductor adecuado, tal como cloruro de estaño (II), seguido por reacción del compuesto 18 resultante amino (en el que P1 y P2 son cada uno hidrógeno) con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de 4-dimetilaminopiridina para proporcionar el compuesto 18 correspondiente (en el que P1 y/o P2 es Boc). El compuesto 18 se hace reaccionar con el compuesto 4 bajo condiciones similares a las descritas anteriormente en el esquema 2 para proporcionar un compuesto de fórmula 19 que luego se convierte en un compuesto de fórmula (I) en el que R4 es hidroxi después de la eliminación del grupo o grupos protectores de amino y/o acoplamiento de amida intramolecular, si es necesario, como se describió anteriormente. El compuesto de fórmula (I) en el que R4 es hidroxi se transforma adicionalmente en el compuesto de fórmula (I) en el que R4 es otro grupo apropiado siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente.

Los compuestos de Fórmula (I) en los que Z<sup>1</sup> es N, CH o C, Z<sup>2</sup> es N, X es C y el anillo B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en el Sumario, se pueden preparar mediante el siguiente procedimiento descrito en el Esquema 5.

Esquema 5



La reacción de un compuesto de fórmula 20 (en el que -alq-R1, R2 y R3 son como se definen en el Sumario o un grupo precursor del mismo, y Z<sup>1</sup> es N, C o CH), con un compuesto de fórmula NHPG<sup>1</sup>PG<sup>2</sup> (en el que PG<sup>1</sup> y PG<sup>2</sup> son H o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como bencilo, p-metoxibencilo o Boc), seguido de una reacción de acoplamiento del compuesto 21 amino resultante con el compuesto 4 bajo las condiciones de reacción descritas en el presente documento, proporcionan un compuesto de fórmula 22. La eliminación de los grupos protectores de amino (por ejemplo, con un ácido como TFA o HCl cuando PG<sup>1</sup> y/o PG<sup>2</sup> es -p-metoxibencilo) proporciona un compuesto de fórmula 23, que se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) posteriormente por hidrólisis del éster (por ejemplo, con una base como NaOH o LiOH, cuando R' es alquilo) y la reacción de acoplamiento de amida intramolecular bajo las condiciones descritas en este documento si es necesario. En algunos casos, el compuesto 23 intermedio (en el que R' no es H) puede ciclarse directamente en el compuesto de fórmula (I). Los compuestos de fórmula 20 (tales como 2,3-dicloro-5-metoxi-6-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]piridina y 2,3-dicloro-5-metoxi-6-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]pirazina) se pueden preparar a partir de material comercialmente disponible, tal como percloropirazina y 2,3,5,6-tetracloropiridina, a través de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. También se pueden preparar otros compuestos de fórmula 20 a partir del material de partida, tal como 5,6-dimetoxipiridin-2-amino, 6-amino-5-cloro-3-(trifluorometoxi)piridin-2-ol, 6-amino-5-cloro-2-(trifluorometoxi)piridin-3-ol, 2,5-dicloro-6-metil-nicotinonitrilo y 5,6-dicloronicotinonitrilo a través de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

## 20 Pruebas

La actividad inhibidora de G9a de los compuestos de la presente divulgación se puede probar utilizando el ensayo *in vitro* descrito en el Ejemplo biológico 1 a continuación. La capacidad de los compuestos de la divulgación para estimular hemoglobina fetal se puede probar utilizando el ensayo *in vitro* descrito en el Ejemplo biológico 2 a continuación.

## Administración y Composición Farmacéutica

En general, los compuestos de esta divulgación se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de esta divulgación pueden oscilar entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del sujeto por día, que pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 250 mg/kg por día o de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 250 mg/kg por día, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 100 mg/kg por día, o de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.5, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 1000 miligramos del ingrediente activo, en particular aproximadamente de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 o 1000 miligramos del ingrediente activo. La cantidad real del compuesto de esta divulgación, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto que se utiliza, la vía y forma de administración, y otros factores.

En general, los compuestos de esta divulgación se administrarán como composiciones farmacéuticas por cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (p. ej., transdérmica, intranasal o mediante suppositorio) o parenteral (p. ej., intramuscular, intravenosa o subcutánea). La forma preferida de administración es oral utilizando un régimen de dosificación diario conveniente, que se puede ajustar de acuerdo con el grado de aflicción. Las

composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada.

5 La elección de la formulación depende de varios factores tales como el modo de administración del fármaco (p. ej., para la administración oral, se prefieren las formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas, incluidas los comprimidos, píldoras o cápsulas con recubrimiento entérico o de liberación retardada) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran poca biodisponibilidad basándose en el principio de que la biodisponibilidad puede incrementarse aumentando el área superficial, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos n.º 4,107,288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaño de 10 a 1.000 nm en la que el material activo está soportado sobre una matriz entrecruzada de macromoléculas. La patente de los Estados Unidos n.º 5,145,684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia farmacológica se pulveriza hasta nanopartículas (tamaño de partícula promedio de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y luego se dispersa en un medio líquido para proporcionar una formulación farmacéutica que muestra una biodisponibilidad notablemente alta.

10 15 Las composiciones comprenden, en general, un compuesto de esta divulgación en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables no son tóxicos, ayudan a la administración y no afectan negativamente al beneficio terapéutico del compuesto de esta divulgación. Tal excipiente puede ser cualquier excipiente sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición de aerosol, gaseoso que generalmente está disponible para un experto en la técnica.

20 25 Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada en polvo y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o de síntesis, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los vehículos líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

30 Se pueden usar gases comprimidos para dispersar un compuesto de esta divulgación en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este fin son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

35 Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, vigésima edición, 2000).

40 45 El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Típicamente, la formulación contendrá, en base a un porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0.01-99.99 % en peso de un compuesto de esta divulgación basado en la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Por ejemplo, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 1-80% en peso.

50 55 Los compuestos de esta divulgación se pueden usar en combinación con uno o más fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de esta divulgación o los otros fármacos pueden tener utilidad. Dicho otro fármaco o fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizada para los mismos, al mismo tiempo o secuencialmente con un compuesto de la presente divulgación. Cuando un compuesto de esta divulgación se usa al mismo tiempo que uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contenga dichos otros fármacos y el compuesto de la presente divulgación. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que el compuesto de esta divulgación y uno o más fármacos se administran en diferentes programas superpuestos. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno o más ingredientes activos, los compuestos de la presente divulgación y los otros ingredientes activos pueden usarse en dosis más bajas que cuando cada uno se usa individualmente.

60 65 Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también incluyen aquellas que contienen uno o más fármacos, además de un compuesto de la presente divulgación.

70 75 Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de esta divulgación no solo con otro fármaco, sino también con dos o más fármacos activos. Asimismo, un compuesto de esta divulgación puede usarse en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que es útil un compuesto de esta divulgación. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una ruta y en una cantidad comúnmente utilizada para los mismos, al mismo tiempo o secuencialmente con un compuesto de la presente divulgación. Cuando un compuesto de esta divulgación se usa al mismo tiempo que uno o más de otros fármacos, se puede usar una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de esta divulgación. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos, además de un compuesto de esta divulgación. La relación en peso del compuesto de esta divulgación con respecto al segundo

ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis efectiva de cada uno.

Cuando el sujeto que lo necesita padece o está en riesgo de padecer cáncer, el sujeto puede tratarse con un compuesto de esta divulgación en cualquier combinación con uno o más agentes anticancerígenos y/o terapias anticancerosas. En algunas realizaciones, las terapias anticancerosas pueden ser cirugía y/o radioterapia. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes anticancerígenos son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen, entre otros, cualquiera de los siguientes: gosipol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido todo transretinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido todo transretinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec<sup>MC</sup>), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412 o PD184352, Taxol<sup>MC</sup>, también conocido como "paclitaxel", que es un fármaco anticancerígeno bien conocido que actúa mejorando y estabilizando la formación de microtúbulos, y análogos de Taxol<sup>MC</sup>, tal como docetaxel (Taxotere<sup>MC</sup>). También se ha demostrado que los compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como característica estructural común tienen la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para tratar el cáncer en combinación con los compuestos descritos en el presente documento.

Otros ejemplos de agentes anticancerígenos para usar en combinación con un compuesto de esta divulgación incluyen inhibidores de la señalización de proteína quinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002; inhibidores de Syk; anticuerpos (por ejemplo, rituxan); inhibidor de MET tal como foretinib, carbozantinib o crizotinib; inhibidor de VEGFR tal como sunitinib, sorafenib, regorafenib, lenvatinib, carbozantinib o axitinib; inhibidor de EGFR tal como afatinib, brivanib, carbozatinib, erlotinib, gefitinib, neratinib o lapatinib; inhibidor de PI3K tal como XL147, XL765, BKM120 (buparlisib), GDC-0941, BYL719, IPI145, BAY80-6946, BEX235 (dactolisib), CAL101 (idelalisib), GSK2636771 o TG100-115; inhibidor de MTOR tal como rapamicina (sirolimus), temsirolimus, everolimus, XL388, XL765, AZD2013, PF04691502, PKI-587, BEZ235 o GDC0349; inhibidor de MEK tal como AZD6244, trametinib, PD184352, pimasertinib, GDC-0973 o AZD8330; e inhibidor de proteasoma tal como carfilzomib, MLN9708, delanzomib o bortezomib.

Otros agentes anticancerígenos que pueden emplearse en combinación con un compuesto de esta divulgación incluyen adriamicina; dactinomicina; bleomicina; vinblastina; cisplatino; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de amelantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazine; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; doxorrubicina; clorhidrato de doxorrubicina; droloxfeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitruicina; enloplatinio; enpromar; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxuirea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleuquina II (incluida la interleuquina II recombinante o Ri12), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-nl; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuproliida; clorhidrato de liarozol; lometexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprolol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopericina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfirímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riborrina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogálán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temporfina; tenipósito; teroxirona; testolactona; tiamicrina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelin; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorrubicina.

Otros agentes anticancerígenos que pueden emplearse en combinación con un compuesto de la divulgación tales como análogos de 20-epi- de 1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis;

antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastona; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrona; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de Bfgf; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breplato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; viruela del canario IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colimicina A; colimicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagena; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatamo; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; desorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diazicuona; didemnina B; didox; dietylnorespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrona; doxifluridina; droloxfeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; efloimitina; elemeno; emitefur; epirrubicina; eristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorrubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfamo; herregulina; hexametilenbisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastato; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor 1 de crecimiento tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamellarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxorribina; lurtotecano; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprolol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de matriz de metaloproteinasa; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirímostim; ARN de doble cadena no emparejado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+ dietilestilbeno pared celular sk; molidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor 1 de tumores múltiples; agente anticancerígeno mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafareolina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotido; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrona; oracina; inductor oral de citoquinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrona; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; immunomodulador basado en proteína A; inhibidores de proteína quinasa C, microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina polioxietileno piridoxilado; antagonistas de raf; raltirexed; ramosetrona; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida R<sub>11</sub>; rogletimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; santopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; derivado 1 de senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena sencilla; sizofuran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos de síntesis; talimustina; metioduro de tamoxifeno; taumomustina; tazaroteno; tecogalano sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfin; temozolomida; tenipósito; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agónista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotente; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelin; tropisetrona; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirofostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas de los receptores de uroquininas; vapreotida; variolina B; sistema de vectores, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdines; verteporfin; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalamero de zinostatina.

- Otros agentes anticancerígenos más que pueden emplearse en combinación con un compuesto de esta divulgación incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, por ejemplo, mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfano, etc.), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina, etc.) o triazenos (decarbazina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, entre otros, análogos de ácido fólico (p. ej., metotrexato), análogos de pirimidina (p. ej., citarabina, etc.) o análogos de purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, etc.).
- Los ejemplos de productos naturales útiles en combinación con un compuesto de esta divulgación incluyen, entre otros, alcaloides de la vinca (p. ej., vincristina, etc.), epipodofilotoxinas (p. ej., etopósido, etc.), antibióticos (p. ej., daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, etc.), enzimas (p. ej., L-asparaginasa, etc.) o modificadores de la respuesta biológica (p. ej., interferón alfa, etc.).
- Los ejemplos de agentes alquilantes que se pueden emplear en combinación con un compuesto de esta divulgación incluyen, pero no se limitan a, mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (p. ej., hexametilmelamina, tiotepa, etc.), sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfano, etc.), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomusitna, semustina, estreptozocina, etc.) o triazenos (decarbazina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, entre otros, análogos de ácido fólico (p. ej., metotrexato, etc.), análogos de pirimidina (p. ej., fluorouracilo, floxuridina, citarabina, etc.) o análogos de purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, etc.)
- Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un compuesto de esta divulgación incluyen, entre otros, adrenocorticosteroides (p. ej., prednisona, etc.), progestágenos (p. ej., caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona, etc.), estrógenos (p. ej., dietilestilbestrol y etinilestradiol, etc.), antiestrógenos (p. ej., tamoxifeno, etc.), andrógenos (p. ej., propionato de testosterona, fluoximesterona, etc.), antiandrógenos (p. ej., flutamida, etc.) y análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (p. ej., leuprolida, etc.). Otros agentes que se pueden usar en los métodos y composiciones descritos en este documento para el tratamiento o la prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (p. ej., cisplatino, carboplatino, etc.), antracenodiona (p. ej., mitoxantrona, etc.), urea sustituida (p. ej., hidroxiurea, etc.), derivados de metilhidrazina (p. ej., procarbazina, etc.) y supresor adrenocortical (p. ej., mitotano, aminoglutetimida, etc.).
- Los ejemplos de agentes anticancerígenos que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y que se pueden usar en combinación con un compuesto inhibidor de Btk irreversible incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: Erbulozol (también conocido como R-55104), dolastatina 10 (también conocida como DLS-10 y NSC-376128), isetionato de mivobulina (también conocido como CI-980), vincristina, NSC-639829, discodermolida (también conocido como NVP-XX- A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), Altortinas (como Altortina A y Altortina C), Espóngistatinas (tal como Espóngistatina1, Espóngistatina2, Espóngistatina3, Espóngistatina4, Espóngistatina 5, Espóngistatina 6, espóngistatina 7, espóngistatina 8 y espóngistatina 9), clorhidrato de cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), epotilonas (como epotilona A, epotilona B, epotilona C (también conocidas como desoxiepotilona A o dEpoA) ), epotilona D (también conocida como KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de epotilona B, N-óxido de epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocida como BMS-310705), 21-hidroxiepotilona D (también conocida como desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona, Auristatina PE (también conocido como NSC-654663), Soblidotina (también conocido como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia Húngara de Ciencias), BSF-223651 (BASF, también conocida como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (también conocido como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39 -L-Ser. HCl y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (también conocido como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidina A1 (también conocido como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine, también conocida como MF-569), Narcosina (también conocida como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemisterolina, 3-BAABU (Citoesqueleto /Mt. Mt. Sinai School of Medicine, también conocida como MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetonato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (también conocida como NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleutherobins (como Desmetileleutherobin, Desaetileleuterobina, Isoeleuterobina A y Z-Eleutherobin), Caribaeoside, Caribaeolin, Halichondrin B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Tacalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Phenylahistin (también conocido como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI -286 (también conocido como SPA-

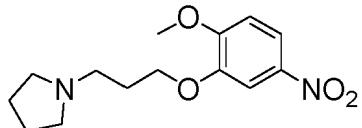
110. sal trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato sódico de resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Institutos de Investigación) y SSR-250411 (Sanofi).

Ejemplos

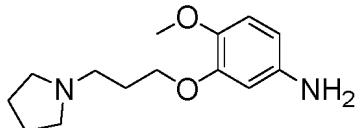
5

Las siguientes preparaciones de compuestos de Fórmula (I) (Ejemplos) y compuestos intermedios (Referencias) se proporcionan para permitir que los expertos en la técnica entiendan más claramente y pongan en práctica la presente divulgación. No deben considerarse como limitantes del alcance de la divulgación, sino simplemente como ilustrativos y representativos de la misma.

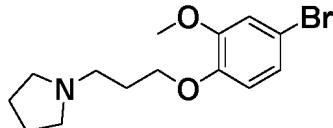
10



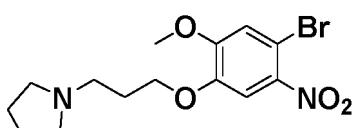
Compuesto intermedio I-1



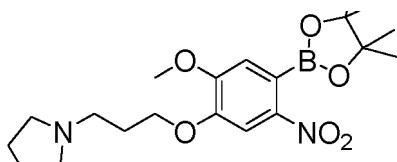
Compuesto intermedio I-2



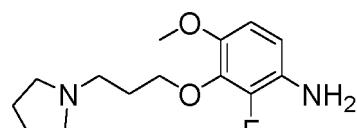
Compuesto intermedio I-3



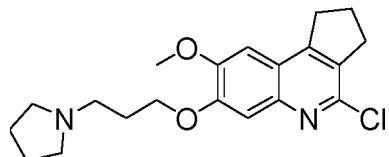
Compuesto intermedio I-4



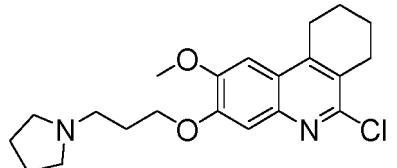
Compuesto intermedio I-5



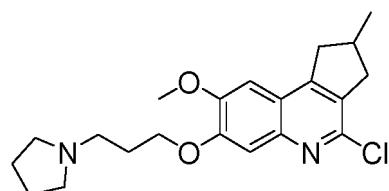
Compuesto intermedio I-6



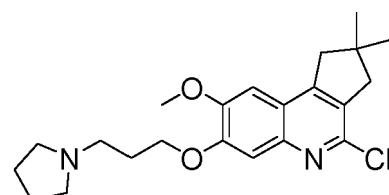
Compuesto intermedio II-1



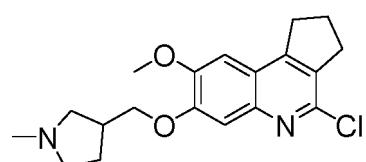
Compuesto intermedio II-2



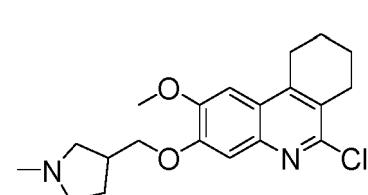
Compuesto intermedio II-3



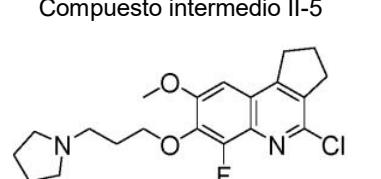
Compuesto intermedio II-4



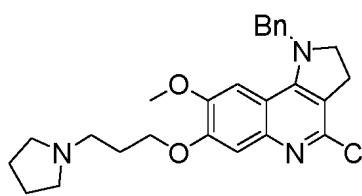
Compuesto intermedio II-5



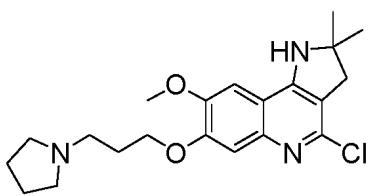
Compuesto intermedio II-6



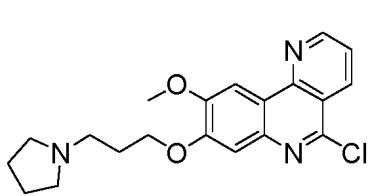
Compuesto intermedio II-7



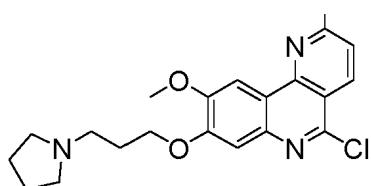
Compuesto intermedio III-1



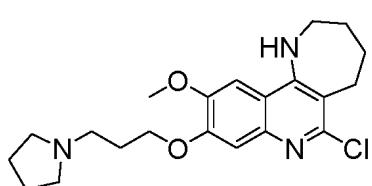
Compuesto intermedio III-2



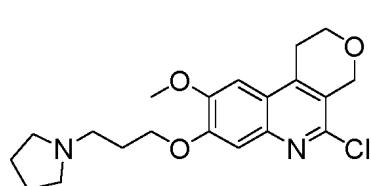
Compuesto intermedio III-3



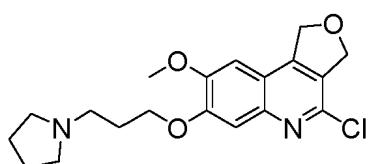
Compuesto intermedio III-4



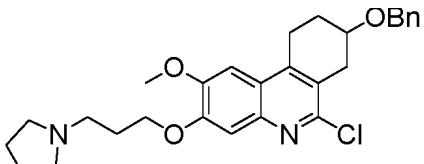
Compuesto intermedio III-5



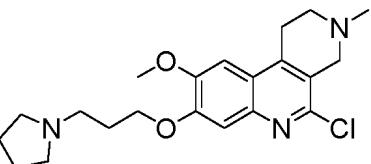
Compuesto intermedio III-6



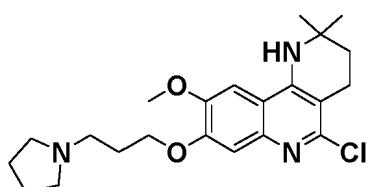
Compuesto intermedio III-7



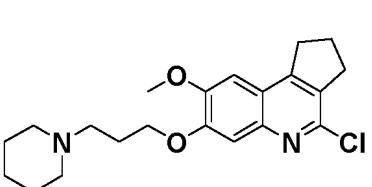
Compuesto intermedio III-8



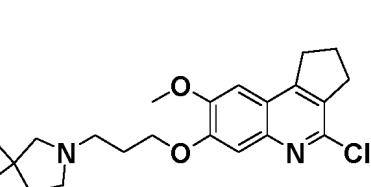
Compuesto intermedio III-9



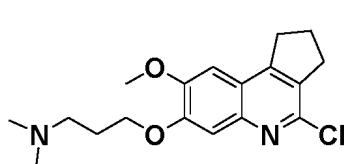
Compuesto intermedio III-10



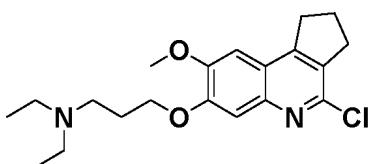
Compuesto intermedio III-11



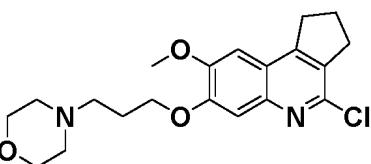
Compuesto intermedio III-12



Compuesto intermedio III-13



Compuesto intermedio III-14

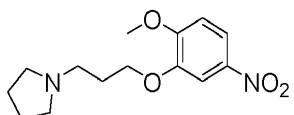


Compuesto intermedio III-15

5

## 10 Referencia 1

Síntesis de 1-[3-(2-metoxi-5-nitrofenoxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio I-1)



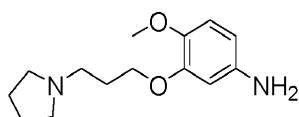
15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una mezcla de 2-metoxi-5-nitrofenol (5.00 g, 29.56 mmol, 1.00 eq.), N,N-dimetilformamida (60 ml), carbonato de potasio (8.10 g, 58.61 mmol, 2.00 eq.) y 1-(3-cloropropil)pirrolidina (5.99 g, 40.57 mmol, 1.10 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a t<sub>a</sub>, se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice con MeOEtCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 10 % como eluyente para proporcionar 1-[3-(2-metoxi-5-nitrofenoxi)propil]pirrolidina como un aceite amarillo (4.80 g, 58 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 281.

20

## Referencia 2

Síntesis de 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-2)

25



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una mezcla de 1-[3-(2-metoxi-5-nitrofenoxi)-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio I-1) (4.80 g, 17.12 mmol, 1.00 eq.), metanol (100 ml) y Pd/C al 10% (500 mg). El matraz se

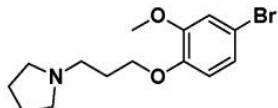
desgasificó y se purgó con H<sub>2</sub> 5 veces. La mezcla se dejó bajo agitación en atmósfera de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 4 h y el sólido se separó por filtración. La eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida proporcionó 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina como un aceite color canela (4.10 g, 96%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 251.2.

5

## Referencia 3

Síntesis de 1-[3-(4-bromo-2-metoxifenoxy)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio I-3)

10



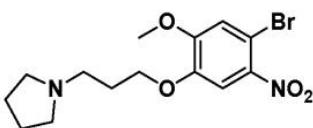
20

En un matraz de fondo redondo de 1 L, se colocó una mezcla de 4-bromo-2-metoxifeno (15.0 g, 73,88 mmol, 1.00 eq.), N,N-dimetilformamida (300 ml), 1-(Clorhidrato de 3-cloropropil)pirrolidina (13,60 g, 73,88 mmol, 1.00 eq.), yoduro de potasio (12,26 g, 73,88 mmol, 1.00 eq.) y carbonato de potasio (20.4 g, 147,76 mmol, 2.00 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 5 horas a 70 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (6/1) para proporcionar 1-[3-(4-bromo-2-metoxifenoxy)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio I-3) como un aceite marrón. (18,5 g, 80%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup>m/z 314.0.

## Referencia 4

25

Síntesis de 1-[3-(4-bromo-2-metoxi-5-nitrofenoxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio I-4)



30

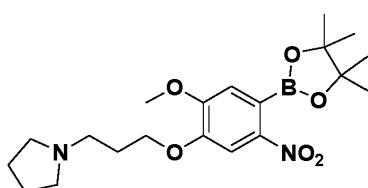
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se colocó una solución de 1-[3-(4-bromo-2-metoxifenoxy)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio I-3) (18.0 g, 57.29 mmol, 1.00 eq.) en ácido acético (100 ml). A la solución en agitación se añadió gota a gota HNO<sub>3</sub> (50 ml) a 15 °C. La solución resultante se dejó en agitación durante 3 horas a 25 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua helada. El precipitado se recogió por filtración para proporcionar 1-[3-(4-bromo-2-metoxi-5-nitrofenoxi)propil]pirrolidina como un sólido amarillo (18.1 g, 88%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 359.0.

35

## Referencia 5

Síntesis de 1-[3-[4-(4,4-dimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-metoxi-5-nitrofenoxi]-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio I-5)

40

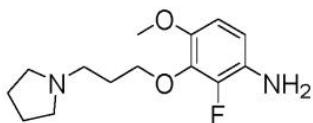


50

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 1-[3-(4-bromo-2-metoxi-5-nitrofenoxi)propil] pirrolidina (Compuesto intermedio I-4) (8.0 g, 22.27 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (200 ml), BPD (8.51 g, 33.51 mmol, 1.50 eq.), KOAc (4.38 g, 44.63 mmol, 2.00 eq.) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.63 g, 2.23 mmol, 0.10 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a 110 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (10/1) para proporcionar 1-[3-[4-(4,4-dimethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-metoxi-5-nitrofenoxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio I-5) como un sólido gris (6.1 g, 67 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 407.2.

## Referencia 6

Síntesis de 2-fluoro-4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-6)



## Etapa 1

- 5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una mezcla de 2-fluoro-6-metoxifenol (4.6 g, 32.36 mmol, 1.00 eq.), acetonitrilo (150 ml), hidrocloruro de 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (10.73 g, 58.26 mmol, 1.80 eq.), carbonato de potasio (12.3 g, 89.00 mmol, 2.75 eq.) y yoduro de potasio (9.67 g, 58.26 mmol, 1.80 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 80 °C durante 3 h. Los sólidos se separaron por filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para proporcionar 1-[3-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)propil]pirrolidina como un sólido amarillo (4.35 g, 53%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 254.1.

## Etapa 2

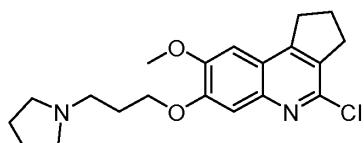
- 15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml colocado en un baño de hielo a 0 °C se añadió 1-[3-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)propil]pirrolidina (4.35 g, 17.17 mmol, 1.00 eq.). A la mezcla resultante se le añadió lentamente ácido nítrico (10 ml). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (50 ml). El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con solución acuosa de bicarbonato de sodio (1.0 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para proporcionar 1-[3-(2-fluoro-6-metoxi-3-nitrofenoxi)propil]pirrolidina como un aceite amarillo (1.52 g, 30%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 299.2.

## Etapa 3

- 25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una mezcla de 1-[3-(2-fluoro-6-metoxi-3-nitrofenoxi)propil]pirrolidina (1.52 g, 5.10 mmol, 1.00 eq.), metanol (30 ml) y Pd/C al 10% (500 mg). La mezcla se desgasificó y se purgó tres veces con hidrógeno. La mezcla resultante se dejó en agitación bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (50 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-fluoro-4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina Compuesto intermedio-6) como un aceite amarillo (1.27 g, 93%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 269.2.

## Referencia 7

- 35 Síntesis de 1-[3-{4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1)

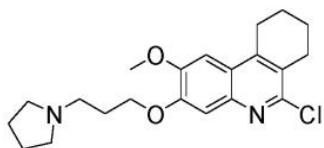


- 40 40 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una mezcla de 8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-ol (Ejemplo 37 a continuación) (346 mg, 1.01 mmol, 1.00 eq.) y POCl<sub>3</sub> (4.5 ml). La solución resultante se dejó en agitación a 100 °C durante 2 h. Después de eliminar los volátiles a presión reducida, el residuo se vertió en agua. La mezcla se ajustó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (2 N) a pH = 8 y se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. El sólido se filtró y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice con MeOFLUCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 25 % (NH<sub>4</sub>OH al 0.1 %) como eluyente para proporcionar el producto deseado (Compuesto intermedio II-1) como un sólido amarillo (214 mg, 59%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 361.2.

## 50 Referencia 8

- Síntesis de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofurantridina  
(Compuesto intermedio II-2)

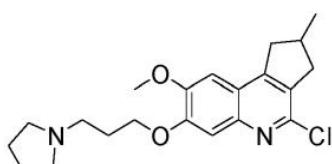
55



El compuesto del título se preparó a partir de 2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-ol (Ejemplo 38 a continuación) siguiendo un procedimiento similar como se describe para la síntesis del compuesto Intermedio II-1 anterior. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice con MeOHCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 25 % (NH<sub>4</sub>OH al 0.1 %) como eluyente para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 375.2.

## Referencia 9

Síntesis de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2-metil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio II-3)



## Etapa 1

En una solución a -78 °C de 3-metilciclopent-2-en-1-ona (14.40 g, 150.0 mmol, 1.0 eq.) en tetrahidrofurano (200 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió diisopropilamida de litio (LDA) (150 ml, 2.0 M en THF, 300.0 mmol, 2.00 eq.) durante 20 min. La solución resultante se dejó en agitación a -78 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de carbonato de dimetilo (14.85 g, 165.0 mmol, 1,10 eq.) en THF (150 ml) durante 20 min. La solución resultante se dejó calentar desde -78 °C hasta ta y se dejó en agitación durante 3 h más. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de HCl (1.0 N) a 0 °C. La capa orgánica se separó. La capa de agua se volvió a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para proporcionar 4-metil-2-oxociclopent-3-eno-1-carboxilato de metilo como un aceite de color marrón claro (6.13 g, 27%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 155.1.

## Etapa 2

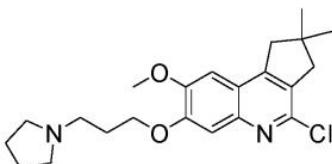
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una mezcla de 4-metil-2-oxociclopent-3-eno-1-carboxilato de metilo (6.13 g, 39.81 mmol, 1.00 eq.), metanol (100 ml) y Pd/C al 10% (400 mg). El matraz se lavó con nitrógeno tres veces, seguido de hidrógeno dos veces. La mezcla se dejó bajo agitación en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para proporcionar 4-metil-2-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo como un aceite incoloro (3.87 g, 62%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 157.2.

## Etapa 3

El compuesto del título se preparó a partir de 4-metil-2-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo y 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-2) siguiendo condiciones similares como se describe en el ejemplo 37 a continuación y la referencia 7 anterior, excepto que el producto crudo final se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (8/1) para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón claro. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 375.2.

## Referencia 10

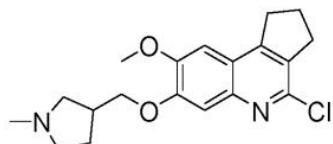
Síntesis de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio II-4)



El compuesto del título se preparó a partir de 4,4-dimetil-2-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento de la literatura reportado en Organic Letters, 2004, Vol 6, No. 24, páginas 4411-4414) y 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-2) siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Referencia 9 anterior, excepto que el producto crudo final se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en 5 columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10-20 %/diclorometano (NH<sub>4</sub>OH al 0.1 %) para proporcionar el producto de gel de sílice eluida con MeOH al 10-20 %/diclorometano (NH<sub>4</sub>OH al 0.1 %) para proporcionar el producto del título como un sólido marrón claro. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 389.2.

## Referencia 11

- 10 Síntesis de 3-[(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]metil]-1-metilpirrolidina (Compuesto intermedio II-5)



## 15 Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una solución de 2-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo (14.2 g, 99.89 mmol, 1.00 eq.), tolueno (150 ml), etano-1,2-diol (12.4 g, 199.78 mmol, 2.00 eq.) y TsOH (860 mg, 4.99 mmol, 0.05 eq.). La solución se dejó a refljo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 25 %/éter de petróleo (1/3) para proporcionar 1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-6-carboxilato de metilo como un aceite incoloro (6.5 g, 35 %).

## 25 Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 1,4-dioxaespiro[4,4]-nonano-6-carboxilato de metilo (6.5 g, 34.9 mmol, 1.00 eq.), metanol (60 ml), agua (30 ml) e hidróxido de sodio (2.78 g, 69.70 mmol, 2.00 eq.). La solución resultante se dejó en agitación a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se trató con solución acuosa saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a pH = 5~6). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-6-carboxílico como un sólido blanco (3.94 g, 66%).

## 35 Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, purgado y mantenido en atmósfera de nitrógeno, se colocó una solución de 2-metoxi-5-nitrofenol (5.0 g, 29.56 mmol, 1.00 eq.), diclorometano (70 ml), (1-metilpirrolidin-3-il)metanol (6.8 g, 59.09 mmol, 2.00 eq.) y PPh<sub>3</sub> (15.5 g, 59.09 mmol, 2.00 eq.). A esta solución en agitación se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de di-t-butilo (13.6 g, 59.09 mmol, 2.00 eq.) en diclorometano (30 ml) a 0 °C en N<sub>2</sub>. La solución resultante se dejó en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/8) para proporcionar 3-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1-metilpirrolidina como un sólido amarillo claro (5.5 g, 70 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 267.1.

## 45 Etapa 4

[0097] En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una mezcla de 3-(2-metoxi-5-nitrofenoxi-metil)-1-metilpirrolidina (5.5 g, 20.65 mmol, 1.00 eq.), metanol (100 ml) y 10% Pd/C (500 mg). El matraz se lavó con nitrógeno tres veces seguido de hidrógeno dos veces. La mezcla se dejó bajo agitación en atmósfera de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-metoxi-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]anilina como un aceite de color marrón claro (4.8 g, 98%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 237.2.

## 55 Etapa 5

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de ácido 1,4-dioxaespiro[4,4]nonano-6-carboxílico (preparado en la etapa 2) (3.5 g, 20.31 mmol, 1.00 eq.), N,N-dimetilformamida (50 ml), 4-metoxi-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]anilina (4.8 g, 20.31 mmol, 1.00 eq.), DIEA (5.24 g, 40.62 mmol, 2.00 eq.) y HATU (9.3 g, 24.46 mmol, 1.20 eq.). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en MPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, 20-45 µM, 120 g, Tianjin Bonna-

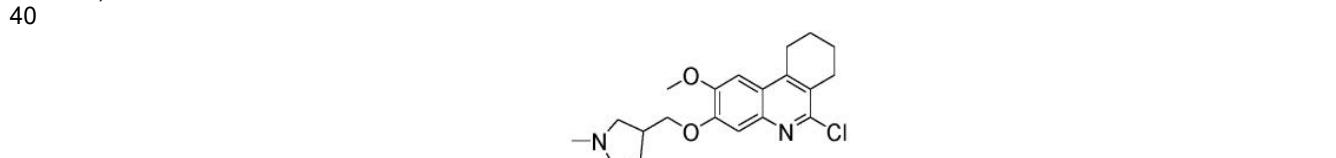
Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 15-25 % en agua durante un período de 10 min, en el que ambos disolventes contienen TFA al 0.05 %) para proporcionar N-[4-metoxi-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]fenil]-1,4-dioxaespiro[4.4]nonano-6-carboxamida en forma de sal de TFA como un aceite amarillo (3.4 g, 43%). LCMS (ES) [M-TFA+1]<sup>+</sup> m/z 390.2.

5 Etapa 6  
 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de N-[4-metoxi-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]fenil]-1,4-dioxaespiro[4.4] nonano-6-carboxamida (3.4 g, 8.71 mmol, 1.00 eq.), MeCN (50 ml), solución acuosa de HCl (17.5 ml, 2.0 N, 34.9 mmol, 4.00 eq.). La solución resultante se dejó en agitación a 50 °C durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar la sal clorhidrato de N-[4-metoxi-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]fenil]-2-oxociclopentano-1-carboxamida cruda como un aceite amarillo (3.05 g, 91%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 347.2.

10 Etapa de 7  
 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de sal clorhidrato de N-[4-metoxi-3-[(1-etylpirrolidin-3-il)metoxi]fenil]-2-oxociclopentano-1-carboxamida (3.05 g, 8.80 mmol, 1.00 eq.), tolueno (30 ml) y ácido polifosfórico (3 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a 100 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se alcalinizó con solución acuosa de NaOH (2.0 N) a pH ~8. La mezcla se extrajo con diclorometano/metanol (10/1) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con diclorometano de etilo/metanol (8/1) para proporcionar 8-metoxi-7-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-ol como un aceite amarillo (2.6 g, 90%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 328.2.

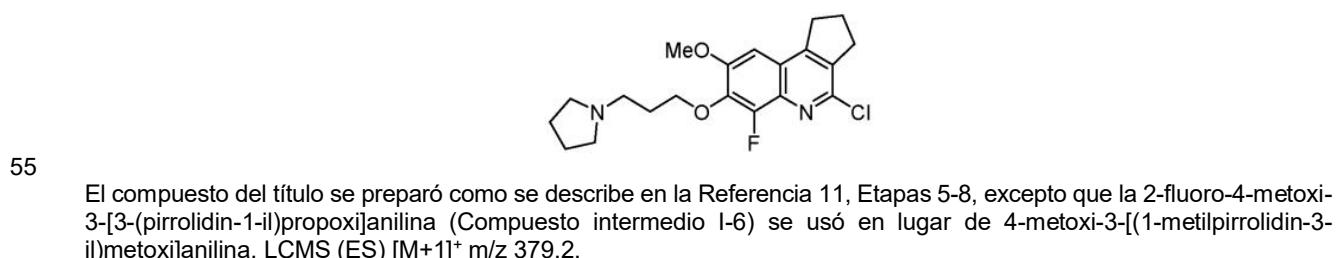
20 Etapa 8  
 25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 8-metoxi-7-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-ol (2.6 g, 7.92 mmol, 1.00 eq.) y POCl<sub>3</sub> (30 ml). La solución resultante se dejó en agitación a 100 °C durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 100 ml de diclorometano, se añadió gota a gota en agua helada (100 ml) y se alcalinizó con solución acuosa de NaOH (2.0 N) hasta pH ~ 9. La mezcla resultante se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con diclorometano de etilo/metanol (8/1) para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo claro (1.35 g, 49%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 347.1.

30 35 Referencia 12  
 Síntesis de 6-cloro-2-metoxi-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio II-6)



45 El compuesto del título se preparó a partir de 4-metoxi-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]anilina (preparada en la síntesis del Compuesto intermedio II-5, Etapa 4) siguiendo el procedimiento de síntesis descrito para la síntesis de 1-[3-(4-chloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1), excepto que se usó 2-oxociclohexano-1-carboxilato de metilo en lugar de 2-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 361.2.

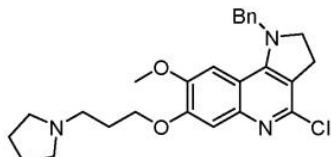
50 Referencia 13  
 Síntesis de 1-[3-(4-cloro-6-fluoro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-7)



## Referencia 14

Síntesis de 1-[3-({1-bencil-4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-1)

5



## Etapa 1

- 10 A una solución a -20 °C de 1-bencilmirrolidin-2-ona (1.00 g, 5.71 mmol, 1.00 eq.) en THF (20 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió diisopropilamida de litio (LDA) (6.3 ml, 2.0 M en THF, 12.6 mmol, 2.20 eq.) gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se dejó en agitación a -20 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1.5 h. Se pasó gas dióxido de carbono seco a través de esta solución a -20 °C durante 0.5 h. Luego, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (6.3 ml) y luego se diluyó con agua. El pH se ajustó a 2~3 con HCl concentrado. La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 1-bencil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico como un aceite incoloro (700 mg, 56%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 220.2.
- 15

## Etapa 2

- 20 En un vial de 40 ml cargado con una solución de ácido 1-bencil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (700 mg, 3.19 mmol, 1.00 eq.) en diclorometano (15 ml) se añadió 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-2) (839 mg, 3.35 mmol, 1.05 eq.), diisopropiletilamina (825 mg, 6.38 mmol, 2.00 eq.) y HATU (1.46 g, 3.84 mmol, 1.20 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 0.5 h. La solución se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-bencil-N-[4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un aceite marrón (1.15 g, 80%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 452.4.
- 25

## Etapa 3

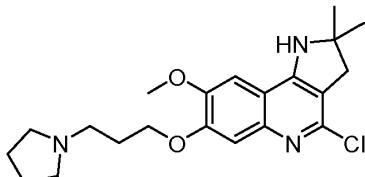
- 30 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una mezcla de 1-bencil-N-[4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-2-oxopirrolidin-3-carboxamida (1.15 g, 2.55 mmol, 1.00 eq.) y POCl<sub>3</sub> (23 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a 110 °C bajo un condensador durante 3 h. La reacción se concentró a presión reducida y se inactivó con agua helada (20 ml). El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La solución resultante se extrajo con una solución mixta de diclorometano/MeOH (v/v=10/1) tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con éter de petróleo/THF (TEA al 5%) (1/4) para proporcionar 1-[3-({1-bencil-4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-1) como un sólido marrón (600 mg, 52%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 452.2.
- 35

40

## Referencia 15

Síntesis de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il}oxi)-propil]pirrolidina (Compuesto Intermedio III-2)

45



## Etapa 1

- 50 A una solución de 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (2.0 g, 17.67 mmol, 1.00 eq.) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió hidruro de sodio (848 mg, 21.20 mmol, 1.20 eq.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se dejó en agitación bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C durante 0.5 h. A la solución anterior se le añadió una solución de cloruro de p-metoxibencilo (3.32 g, 21.20 mmol, 1.20 eq.) en N,N-dimetilformamida (10 ml) gota a gota durante 5 min. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas antes de inactivarla con agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a
- 55

presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, 20-45 µM, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 40-60 % en agua durante un período de 8 min, en el que ambos disolventes contenían ácido fórmico al 0.1 % (FA)) para proporcionar 1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona como un aceite amarillo (2.87 g, 70%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 234.1.

5

## Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, se colocó una solución de 1-[(4-metoxifenil)-metil]-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (2.00 g, 8.57 mmol, 1.00 eq.) en THF seco (40 ml). A la solución anterior se le añadió gota a gota una solución de t-BuLi (12.3 ml, 1.6 M en pentano, 19.7 mmol, 2.3 eq.) con agitación a -78 °C. La solución resultante se dejó en agitación durante 1.5 horas a -78°C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se pasó gas CO<sub>2</sub> seco a través de la solución anterior a -78 °C durante 0.5 h. Después de calentar a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con agua. El pH se ajustó a 2~3 con HCl concentrado y luego se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico como un aceite incoloro (2.10 g, 87%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 278.2.

### Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una mezcla de ácido 1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (2.10 g, 7.57 mmol, 1.00 eq.), 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-2) (1.90 g, 7.59 mmol, 1.00 eq.), diclorometano (30 ml), DIEA ( 1.96 g, 15.17 mmol, 2.00 eq.) y HATU (3.46 g, 9.10 mmol, 1.20 eq.). La solución resultante se dejó en agitación a t a durante 0.5 h. La solución se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con éter de petróleo/THF (TEA al 5%) (1/2) como eluyentes para proporcionar N-[4-metoxi- 3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un aceite marrón (2.10 g, 54 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 510.2.

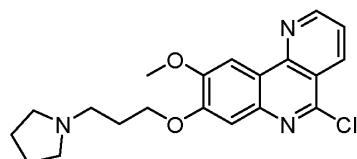
30 Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una mezcla de N-[4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1-[(4-metoxifenil)metyl]-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida (1.50 g, 2.94 mmol, 1.00 eq.) y  $\text{POCl}_3$  (30 ml). La solución resultante se dejó en agitación a reflujo durante la noche. La solución se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua helada y el valor del pH se ajustó a 8 con  $\text{NaHCO}_3$  (sólido). La mezcla se extrajo con una solución mixta de MeOH al 10 %/dclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice con éter de petróleo/THF (1/2) (mezclado con TEA al 5 %) para proporcionar 1-[3-[(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-2) como un aceite marrón (700 mg, 61%). LCMS (ES)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 390.2.

Referencia 16

Síntesis de 1-[3-((5-cloro-9-metoxibenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-3)

45



## Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 1-[3-{4-(4,4-dimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-metoxi-5-nitrofenoxi}propil]pirrolidina (Compuesto intermedio I-5) (2.8 g, 6.89 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (100 ml), 2-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (1.77 g, 10.32 mmol, 1.50 eq.), carbonato de potasio (1.9 g, 13.75 mmol, 2.00 eq.) y Pd( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub> (797 mg, 0.69 mmol, 0.10 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 100 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 2-[5-metoxi-2-nitro-4-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]piridina-3-carboxilato de metilo (1.6 g, 56%) como un sólido gris. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 416.1.

## Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una mezcla de 2-[5-metoxi-2-nitro-4-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]piridin-3 carboxilato de metilo (1.3 g, 3.13 mmol, 1.00 eq.), etanol (50 ml), agua (5 ml), polvo de hierro (1.75 g, 31.30 mmol, 10.00 eq.) y NH<sub>4</sub>Cl (830 mg, 15.52 mmol, 5.00 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 90 °C durante 6 h. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se

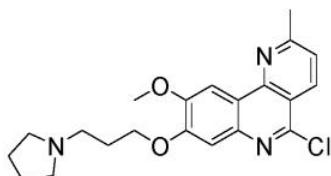
5 purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10-15 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 9-metoxi-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-5H,6H-benzo[h]1,6-naftiridin-5-ona como un sólido rojo (780 mg, 71%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 354.1.

## Etapa 3

10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 9-metoxi-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-5H,6H-benzo[h]-1,6-naftiridin-5-ona (740 mg, 2.09 mmol, 1.00 eq.) y POCl<sub>3</sub> (10 ml). La solución resultante se dejó en agitación a 100 °C durante 6 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua helada. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 7 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sólido). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó 15 mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10-15 %/diclorometano para proporcionar 1-[3-(5-cloro-9-metoxibenzo[h]-1,6-naftiridin-8-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-3) como un sólido amarillo claro (430 mg, 55%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 372.1.

## Referencia 17

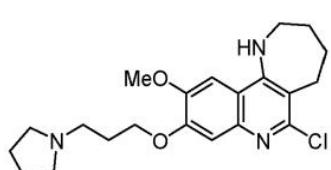
20 Síntesis de 1-[3-(5-cloro-9-metoxi-2-metilbenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi)-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-4)



25 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento de síntesis similar al descrito en la Referencia 16 anterior excepto que se usó 2-cloro-6-metilpiridin-3-carboxilato de metilo en lugar de 2-cloropiridin-3-carboxilato de metilo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 386.2.

## Referencia 18

30 Síntesis de 1-[3-(6-cloro-10-metoxi-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-9-il)oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-5)



## 35 Etapa 1

En una mezcla a 0 °C de hidruro de sodio (7.78 g, 60 % en aceite mineral, 194.58 mmol, 1.10 eq.) en THF (200 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió una solución de azepan-2-ona (12.0 g, 106.1 mmol, 1.00 eq.) en THF (100 ml) gota a gota durante 30 min. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min a 0 °C. A esta mezcla resultante se le añadió gota a gota una solución de cloruro de p-metoxibencilo (18.2 g, 116.21 mmol, 1.10 eq.) en THF (100 ml) durante 20 min. La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h y se inactivó con agua en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para proporcionar 1-[(4-metoxifénil)métíl]azepan-2-ona como un aceite amarillo claro (7.2 g, 29 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 234.1.

## Etapa 2

50 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se colocó una solución de 1-[(4-metoxifénil)métíl]azepan-2-ona (7.3 g, 31.29 mmol, 1.00 eq.) en THF (150 ml). A la solución resultante a -78 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió gota a gota diisopropilamida de litio (LDA) (39.2 ml, 2 M, 78.3 mmol, 2.5 eq.). La solución resultante se dejó en agitación a -78 °C durante 30 min. A la solución anterior se le añadió una solución de carbonato de dimetilo (5.6 g, 62.6 mmol, 2.0 eq.) en THF (50 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A continuación, la reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, se extrajo dos veces con MeOH 10-15%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. 55 Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para proporcionar 1-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxoazepan-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (6.8 g), 75%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 292.1.

5 Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una mezcla de 1-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxoazepan-3-carboxilato de metilo (6.7 g, 23.00 mmol, 1.00 eq.), metanol (100 ml) e hidróxido de sodio (2.76 g, 69.00 mmol, 3.00 eq.). La solución resultante se dejó en agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a ~6 con HCl acuoso (1.0 M) y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10 %/diclorometano para proporcionar ácido 1-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxoazepan-3-carboxílico, como un sólido amarillo (6.1 g, 96 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 278.1.

15 Etapa 4

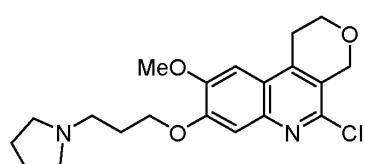
En un matraz de fondo redondo de 1 l, se colocó una mezcla de ácido 1-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxoazepan-3-carboxílico (6.1 g, 22.00 mmol, 1.00 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml), 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-2) (6.1 g, 24.13 mmol, 1.10 eq.), N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (14.2 g, 109.87 mmol, 5.00 eq.) y HATU (9.2 g, 24.20 mmol, 1.10 eq.). La solución resultante se dejó en agitación a ta durante 4 h. La solución se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 50 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice utilizando MeOH al 10 %/diclorometano como eluyentes para proporcionar N-[4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxoazepan-3-carboxamida como un aceite amarillo (8.1 g, 72%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 510.3.

25 Etapa 5

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de N-[4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxoazepan-3-carboxamida (2.5 g, 4.91 mmol, 1.00 eq.) y POCl<sub>3</sub> (30 ml). La solución resultante se dejó en agitación a 100 °C durante 10 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua helada (30 ml). La mezcla de reacción se trató con carbonato de potasio (sólido) hasta pH ~ 9 y se extrajo tres veces con una solución mixta de diclorometano al 20 %/MeOH al 80 %. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10-20 %/diclorometano/metanol (NH<sub>4</sub>OH al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título (Compuesto intermedio III-5) como un sólido amarillo (0.9 g, 47 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 390.2.

Referencia 19

40 Síntesis de 1-[3-({5-cloro-9-metoxi-1H,2H,4H-pirano[3,4-c]quinolin-8-il}oxi)-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-6)



45 Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una mezcla de 4-oxo-tetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de metilo (5.64 g, 35.69 mmol, 1.00 eq.), tolueno (100 ml), etano-1,2-diol (4.43 g, 71.39 mmol, 2.0 eq.), p-TsOH (615 mg, 3.57 mmol, 0.10 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 24 h con reflujo bajo una trampa Dean Stark. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 20 %/éter de petróleo para proporcionar 1,4,8-trioxaspiro[4,5]decano-6-carboxilato de metilo como un aceite incoloro (6.7 g, 93 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 203.1.

55 Etapa 2

En una mezcla de 1,4,8-trioxaspiro[4,5]decano-6-carboxilato de metilo (6.70 g, 33.16 mmol, 1.00 eq.) en MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (50 ml/50 ml/50 ml) se añadió NaOH (2.65 g, 66.32 mmol, 2.0 eq.). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. La mezcla resultante se acidificó a pH 5~6 con HCl acuoso (1.0 N), se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para

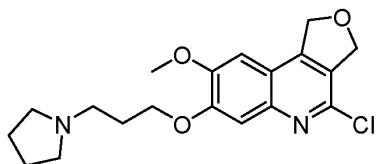
proporcionar 1,4,8- ácido trioxaespiro[4,5]decano-6-carboxílico como un sólido blanco (3.97 g, 64%). LCMS (ES) [M-1]<sup>+</sup> m/z 187.1.

Etapa 3

[El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en la Referencia 11, Etapas 5-8 pero usando ácido 1,4,8-trioxaspiro[4.5]decano-6-carboxílico y 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-2). El producto crudo final se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>4</sub>OH al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un Blanco sólido. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 377.2.]

Referencia 20

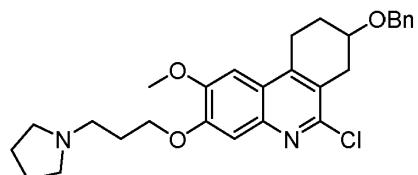
Síntesis de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-7)



El compuesto del título se preparó a partir de 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-2) y 4-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de etilo siguiendo secuencias de síntesis similares a las descritas para la síntesis de 8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-ol en el Ejemplo 37 a continuación y (Compuesto intermedio II-1 anterior, excepto que el producto crudo final se purificó mediante MPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, 20-45 µM, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 25-45 % en agua durante un período de 12 min, en el que ambos disolventes contenían ácido fórmico (FA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto deseado de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-7) como sal de formato, LCMS (ES) [M-FA+1]<sup>+</sup>m/z 363.2.

Referencia 21

Síntesis de 8-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio III-8)



Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una solución de 4-(benciloxi)ciclohexan-1-ona (10.0 g, 48.96 mmol, 1.00 eq.) en THF (100 ml). El matraz se colocó en un baño de hielo, a la solución se le añadió hidruro de sodio (2.35 g, dispersión al 60 % en aceite mineral, 58.75 mmol, 1.20 eq.) y carbonato de dimetilo (6.62 g, 73.49 mmol, 1.50 eq.) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se dejó bajo agitación en un baño de aceite a 80 °C durante 2 h. Despues de enfriar la reacción a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-(benciloxi)-2-oxociclohexano-1-carboxilato de metilo como un aceite incoloro (12.5 g, 97%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup>m/z 263.1.

Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una mezcla de 5-(benciloxi)-2-oxo-ciclohexano-1-carboxilato de metilo (9.18 g, 35.00 mmol, 1.00 eq.), etano-1,2-diol (21.7 g, 349.62 mmol, 10.00 eq.), p-TsOH (1.81 g, 10.50 mmol, 0.30 eq.) y tolueno (100 ml). La solución resultante se dejó en agitación a 125 °C durante 16 h con una trampa Dean-Stark para eliminar el agua. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t<sub>a</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo restante se diluyó con 200 ml de H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo deseado de 8-(benciloxi)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (10.8 g).

55

## Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de 8-(benciloxi)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-6-carboxilato de metilo (5.50 g, 17.95 mmol, 1.00 eq.), metanol (100 ml), agua (10 ml) e hidróxido de sodio (3.59 g, 89.75 mmol, 5.00 eq.) en porciones. La solución resultante se dejó en agitación a 60 °C durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 100 ml de H<sub>2</sub>O. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con HCl acuoso (2.0 N). La mezcla se extrajo cinco veces con MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo deseado de ácido 8-(benciloxi)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-6-carboxílico como un aceite amarillo (4.75 g, 91 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 293.1.

## Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una mezcla de ácido 8-(benciloxi)-1,4-dioxaespiro-[4,5]decano-6-carboxílico (4.50 g, 15.39 mmol, 1.00 eq.), N,N-dimetilformamida (60 ml), 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (3.85 g, 15.34 mmol, 1.00 eq.), N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (5.96 g, 46.12 mmol, 3.00 eq.) y HATU (8.78 g, 23.09 mmol, 1.50 eq.). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1.0 h. La mezcla resultante se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-(benciloxi)-N-[4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi] fenil]-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-6-carboxamida como un aceite amarillo (5.13 g, 64 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 525.3.

## Etapa 5

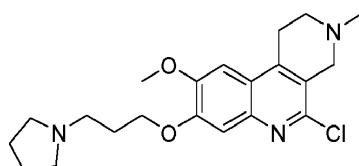
En una mezcla a 0 °C de 8-(benciloxi)-N-[4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-6-carboxamida (5.13 g, 9.78 mmol, 1.00 eq.) en THF (50 ml) se añadió HCl acuoso (37%, 15 ml) gota a gota durante 5 min. La solución se dejó en agitación a t a durante 0.5 h. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 100 ml de H<sub>2</sub>O. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con NaOH acuoso (2.0 N). La mezcla resultante se extrajo cuatro veces con MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-(benciloxi)-N-[4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-2-oxociclohexano-1-carboxamida como un aceite crudo marrón (4.56 g, 97%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 481.3.

## Etapa 6

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una mezcla de 5-(benciloxi)-N-[4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-2-oxociclohexano-1-carboxamida (4.56 g, 9.49 mmol, 1.00 eq.) y POCl<sub>3</sub> (15 ml). La solución resultante se dejó en agitación a 100 °C durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron 100 ml de agua helada. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con NaOH acuoso (2.0 N) y la mezcla se extrajo cuatro veces con MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se concentraron a presión reducida para proporcionar -(benciloxi)-6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina cruda (Compuesto intermedio III-8) como un aceite crudo marrón (4.12 g, 90%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 481.2.

## Referencia 22

Síntesis de 1-[3-(5-cloro-9-metoxi-3-metil-1H,2H,3H,4H-benzo[c]2,7-naftiridin-8-il)oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-9)



## Etapa 1

En una solución a -78 °C de 1-tert-butil-3-metil-4-oxopiperidin-1,3-dicarboxilato (2.0 g, 7.78 mmol, 1.00 eq.), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (2.0 g, 15.56 mmol, 2.0 eq.) seguido de Tf<sub>2</sub>O (3.28 g, 11.67 mmol, 1.50 eq.) gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar a t a y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídro, se separaron por filtración y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 25 %/éter de petróleo para proporcionar 1-(tert-butil)-3-metil-

4-(((trifluorometil)-sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridina-1,3(2H)-dicarboxilato como un aceite amarillo (2.4 g, 80%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 390.1.

#### Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una mezcla de 1-(tert-butil)-3-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridina-1,3(2H)-dicarboxilato (479 mg, 1.23 mmol, 1.00 eq.), dioxano (8 ml), agua (2 ml), 1-{3-[4-(4,4-dimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-metoxi-5-nitrofenoxi]propil}pirrolidina (Compuesto intermedio I-5) (500 mg, 1.23 mmol, 1.0 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (141 mg, 0.123 mmol, 0.1 eq.) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (326 mg, 3.07 mmol, 2.5 eq.). La mezcla se dejó en agitación a reflujo bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante la noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 50% /éter de petróleo para proporcionar 1-(tert-butil)-3-metil-4-(5-metoxi-2-nitro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1,3(2H)-dicarboxilato como un sólido marrón (216 mg, 34%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 520.3.

#### Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una mezcla de 1-(tert-butil)-3-metil-4-(5-metoxi-2-nitro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1,3(2H)-dicarboxilato (216 mg, 0.415 mmol, 1.00 eq.), MeOH (10 ml) y Pd/C al 10 % (50 mg). La mezcla se desgasificó y se purgó con hidrógeno. La mezcla resultante se dejó en agitación bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (10 ml) y se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-hidroxi-9-metoxi-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,2-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridina-3(4H)-carboxilato de tert-butilo como un aceite marrón (200 mg, 95%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 458.3.

#### Etapa 4

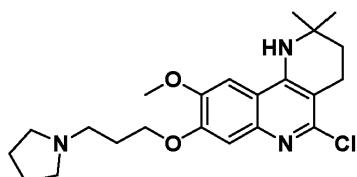
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó 5-hidroxi-9-metoxi-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,2-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridina-3(4H)-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.436 mmol, 1.00 eq.) seguido de POCl<sub>3</sub> (10 ml). La solución resultante se dejó en agitación a 110 °C durante 2 h. Los volátiles orgánicos se redujeron a presión reducida. Al residuo se le añadieron 5 ml de hielo/agua y el valor de pH se ajustó a 8 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sólido). El precipitado se recogió mediante filtración para producir 5-cloro-9-metoxi-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[c][2,7]naftiridina (180 mg, 91%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 376.1.

#### Etapa 5

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una mezcla de 5-cloro-9-metoxi-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[c][2,7]naftiridina (180 mg, 0.478 mmol, 1.00 eq.), acetonitrilo (5 ml), agua (2 ml), CH<sub>2</sub>O (37 % (ac.), 0.2 ml) y NaBH<sub>3</sub>CN (74.6 mg, 1.18 mmol, 2.5 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a t a durante 4 h. La mezcla se filtró y se sometió a MPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, 20-45 µM, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 20-40 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título (Compuesto intermedio III-9) en forma de sal de formiato como un sólido marrón (110 mg, 59%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 390.3.

#### Referencia 23

Síntesis de 1-[3-(5-cloro-9-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-10)



#### Etapa 1

A una solución de ácido 3-[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-metilbutanoico (50.0 g, 230.4 mmol, 1.00 eq.) en diclorometano (1200 ml) se le añadió 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (33.1 g, 230.4 mmol, 1.00 eq.), EDCI (48.7 g, 253.4 mmol, 1.10 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (30.9 g, 253.4 mmol, 1.10 eq.). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il-carbamato de tert-butilo como un sólido blanquecino (60.5 g, 77%). LCMS (ES) [M-1]<sup>+</sup> m/z 342.1.

# ES 2 910 108 T3

## Etapa 2

A una solución a 0 °C de N-[4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il]carbamato de tert-butilo (60.5 g, 176.2 mmol, 1.00 eq.) en AcCN/AcOH (600 ml, v/v = 3:1) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (20.1 g, 528.6 mmol, 3.00 eq.) en porciones durante 15 min. La solución resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El

- 5 residuo se sometió a HPLC preparativa inversa (Prep-C18, 20-45 µM, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 40 % en agua hasta MeCN al 71 % en agua durante un período de 9 min, en el que ambos disolventes contienen TFA al 0.1 %) para proporcionar 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-2-metilbutan-2-il-carbamato de tert-butilo como un sólido blanco (35.5 g, 61%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 328.1.

## Etapa 3

- 10 A una solución de N-[4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-2-metilbutan-2-il]carbamato de terc-butilo (35.5 g, 107.9 mmol, 1.00 eq.) en metanol (150 ml) se le añadió dioxano (150 ml) que estaba recién saturado con clorhidrato (gas). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de 2-(3-amino-3-metilbutil)malonato de dimetilo como un sólido blanco (23.5 g, 86%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 218.1.

## Etapa 4

- 15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de metanol (150 ml), clorhidrato de 2-(3-amino-3-metilbutil)propanodioato de 1,3-dimetilo (23.5 g, 92.9 mmol, 1.00 eq.) y TEA (28.1 g, 278.7 mmol, 3.00 eq.). La solución resultante se dejó en agitación a 65 °C durante 24 h. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se volvió a disolver con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La retirada de los disolventes orgánicos a presión reducida proporcionó 6,6-dimetil-2-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco (20.3 g, crudo). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 186.2.

## Etapa 5

- 20 A una solución de 6,6-dimetil-2-oxopiperidin-3-carboxilato de metilo (10.0 g, 54.0 mmol 1.00 eq.) en una solución mixta de THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (100 ml, v/v/v = 5:5:1) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (4.54 g, 108.0 mmol, 2.00 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml), se acidificó cuidadosamente con HCl acuoso (1.0 N) a pH ~4 y la mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (V/V = 5:1, 3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 6,6-dimetil-2-oxopiperidin-3-carboxílico como un sólido blanco (7.8 g, 84%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 172.2.

## Etapa 6

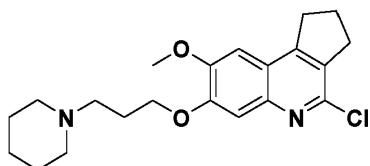
- 25 30 A una solución de ácido 6,6-dimetil-2-oxopiperidin-3-carboxílico (8.0 g, 46.7 mmol, 1.00 eq.) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se le añadió TEA (12.0 g, 116.8 mmol, 2.50 eq.), 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (14.0 g, 56.0 mmol, 1.20 eq.), HOEt (9.5 g, 70.0 mmol, 1.50 eq.) y EDCI (13.4 g, 70.0 mmol, 1.50 eq.). La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa inversa (Prep-C18, 20-45 µM, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 30 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen TFA al 0.1 %) en varios procesos para proporcionar N-(4-metoxi-3-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-6,6-dimetil-2-oxopiperidin-3-carboxamida como un sólido blanco (16.8 g, 89%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 404.2.

## Etapa 7

- 35 40 45 50 En un tubo sellado de 250 ml, se colocó una solución de POCl<sub>3</sub> (100 ml) y N-[4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-6,6-dimetil-2-oxopiperidin-3-carboxamida (10.0 g, 24.8 mmol, 1.00 eq.). La solución resultante se agitó a 170 °C durante 7 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en agua con hielo (50 ml) y se alcalinizó cuidadosamente con solución acuosa de NaOH (2.0 N) (pH ~8) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (V/V = 5:1, 3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El crudo se diluyó con DMF (50 ml), se filtró y se sometió a HPLC preparativa inversa (Prep-C18, 20-45 µM, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 40 % en agua hasta MeCN al 71 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen TFA al 0.1 %) en múltiples ciclos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. El compuesto se purificó adicionalmente mediante una columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (4/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (0.5447 g, 5%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 7.20 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.25 - 3.10 (m, 6H), 2.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 2.07 - 2.02 (m, 5H), 1.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 404.2.

## Referencia 24

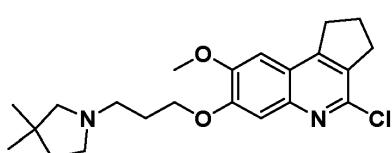
Síntesis de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil]piperidina (Compuesto intermedio III-11)



El compuesto del título se preparó a partir de 2-metoxi-5-nitrofenol y clorhidrato de 1-(3-cloropropil)piperidina siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Intermedio II-1. El producto crudo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (10/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup>m/z 375.1.

#### 5 Referencia 25

Síntesis de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi)propil]-3,3-dimetilpirrolidina (Compuesto intermedio III-12)



#### 10 Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una mezcla de 2-metoxi-5-nitrofenol (10.0 g, 59.17 mmol, 1.00 eq.), CH<sub>3</sub>CN (200 ml), 1-cloro-3-yodopropano (18.11 g, 88.76 mmol, 1.50 eq.) y carbonato de potasio (16.33 g, 118.34 mmol, 2.00 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 85°C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para proporcionar 2-(3-cloropropoxi)-1-metoxi-4-nitrobenceno como un sólido blanquecino (7.86 g, 54 %).

#### 15 Etapa 2

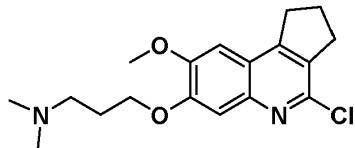
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una mezcla de 2-(3-cloropropoxi)-1-metoxi-4-nitrobenceno (5.0 g, 20.41 mmol, 1.00 eq.), CH<sub>3</sub>CN (100 ml), clorhidrato de 3,3-dimetilpirrolidina (2.76 g, 20.41 mmol, 1.00 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.31 g, 40.82 mmol, 2.00 eq.) y KI (6.78 g, 40.82 mmol, 2.00 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 horas a 80°C y se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (10/1) para proporcionar 1-[3-(2-metoxi-5-nitrofenoxyl)propyl]-3,3-dimetilpirrolidina como un sólido amarillo (5.21 g, 83%). LCMS (ES) m/z 309.1 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 25 Etapa 3 ~ Etapa 6

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(2-metoxi-5-nitrofenoxyl)propyl]-3,3-dimetilpirrolidina siguiendo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Compuesto intermedio II-1 anterior. El producto crudo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (10/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ES) m/z 389.2 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 30 Referencia 26

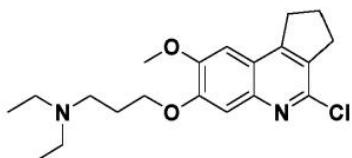
Síntesis de [3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi)propil]dimetilamina (Compuesto intermedio III-13)



35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-metoxi-5-nitrofenol y clorhidrato de 3-cloro-N,N-dimetilpropan-1-amina siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente para la síntesis del Compuesto intermedio II-1. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (10/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.33 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.15 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 4H), 3.05 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.96 - 1.91 (m, 2H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup>m/z 335.1.

## Referencia 27

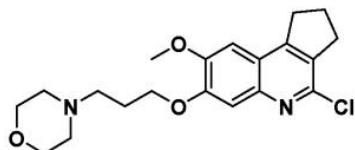
Síntesis de 3-([4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il]oxi)propil]dietilamina (Compuesto intermedio III-14)



El compuesto del título se preparó a partir de 2-metoxi-5-nitrofenol y 3-cloro-N,N-dietilpropan-1-amina siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente para la síntesis del Compuesto intermedio II-1. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (10/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.32 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.17 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.02 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.80 - 2.55 (m, 6H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.10 - 0.98 (m, 6H). LCMS (ES) [M+1] $^+$  m/z 363.2.

## 10 Referencia 28

Síntesis de 4-[3-([4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il]oxi)propil]morfolina (Compuesto intermedio III-15)

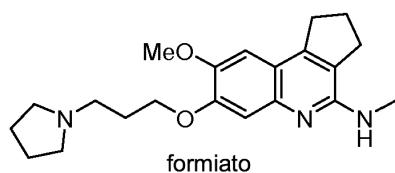


15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-metoxi-5-nitrofenol y 4-(3-cloropropil)morfolina siguiendo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Compuesto intermedio II-1 anterior. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (10/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (10/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. LCMS (ES) [M+1] $^+$ /m/z 377.2.

20 Los Ejemplos 10, 21, 32, 35-38, 40, 52, 56, 70, 75-76, 79-80, 83, 90, 98, 109-111, 113-114, 127-133, 141-148 y 166 quedan fuera del alcance de las reivindicaciones, pero se conservan como información básica útil.

## Ejemplo 1

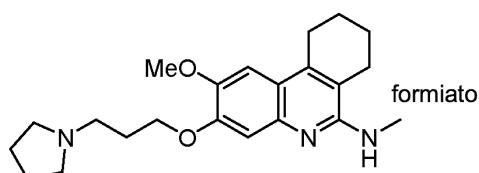
Síntesis de formiato de 8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



25 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-([4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il]oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y metilamina (2.0 N en THF), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 a continuación, excepto que el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, OBD 5  $\mu\text{M}$ , 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe marrón. LCMS (ES) [M+1] $^+$  m/z 356.2.

## Ejemplo 2

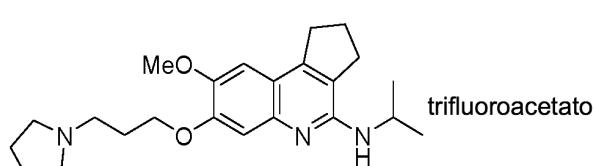
Síntesis de formiato de 2-metoxi-N-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio II-2) y metilamina (2.0 N en THF), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 a continuación, excepto que la reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas a 80 °C durante 2 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (Prep-C18, columna OBD 5 µM, 19 × 250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen 0.1 % de ácido fórmico, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 370.2.

#### Ejemplo 3

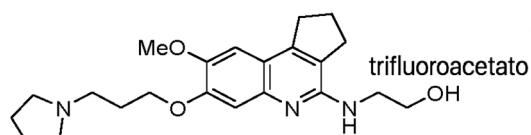
Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta-[c]quinolin-4-amina



Una mezcla de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil-pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) (250 mg, 0.69 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (5 ml) y t-BuONa (331 mg, 3.45 mmol, 5.00 eq.) en un vial de reacción de microondas se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. A la solución se añadió propan-2-amina (285 mg, 4.83 mol, 7.00 eq.) y precatalizador BrettPhos de tercera generación (64 mg, 0.07 mmol, 0.10 eq.). Después de purgar con N<sub>2</sub> durante 2 min más, la solución resultante se selló y se sometió a un reactor de microondas (120 °C, 1.5 h). La mezcla de reacción se dejó enfriar a t<sub>a</sub> y se inactivó con H<sub>2</sub>O. Después de eliminar los volátiles a presión reducida, el residuo se volvió a disolver en DMSO, se filtró y se sometió a HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 mM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10-25 % en agua durante un período de 10 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 % para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (70 mg, 15 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 384.

#### Ejemplo 4

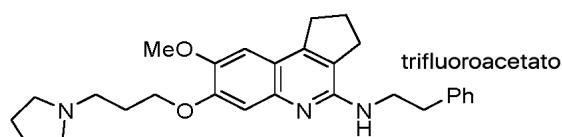
Síntesis de trifluoroacetato de 2-(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)etan-1-ol



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil-pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y 2-aminoetan-1-ol, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 anterior. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 mM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10-25 % en agua durante un período de 10 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 % para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 386.3.

#### Ejemplo 5

Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-N-(2-feniletil)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

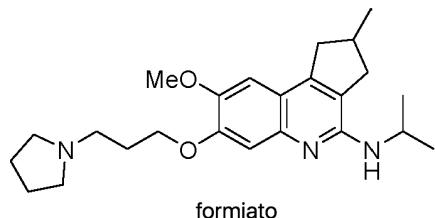


En un matraz de fondo redondo de 50 ml mantenido en atmósfera de nitrógeno se colocó 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil-pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) (150 mg, 0.42 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (10 ml), 2-feniletano-1-amina (103 mg, 0.85 mmol, 2.00 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (277 mg, 0.85 mmol, 2.00 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (43 mg, 0.05 mmol, 0.10 eq.) y posteriormente 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (26 mg, 0.04 mmol, 0.10 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 100 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante la noche. La mezcla de reacción cruda se enfrió a t<sub>a</sub> y se trató con agua (5 ml). Después de eliminar los volátiles, el residuo se volvió a disolver en DMSO, se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5-20 % en agua durante un período de 1 min y MeCN al

20 %-43 % en agua durante un período de 6,5 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un semisólido amarillo (102.0 mg, 36 % ). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 446.3.

#### Ejemplo 6

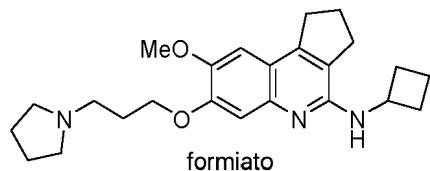
- 5 Síntesis de formiato de 8-metoxi-2-metil-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una mezcla de propan-2-amina (248 mg, 4.20 mmol, 2.00 eq.), 1,4-dioxano (20 ml), sulfato de sodio (895 mg, 6.30 mmol, 3.00 eq.), tBuONa (604 mg, 6.30 mol, 3.00 eq.), precatalizador BrettPhos de tercera generación (381 mg, 0.42 mmol, 0.20 eq.) y 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2-metil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio II-3) (787 mg, 2.10 mmol, 1.00 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 90 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 17-34 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen FA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (102.8 mg, 12.3 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 398.4.

#### Ejemplo 7

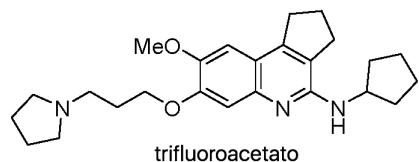
- Síntesis de formiato de N-ciclobutil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



20 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta-[c]quinolin-7-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y ciclobutilamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5 anterior, excepto que la solución de reacción se dejó en agitación a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 16 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 8-24 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen FA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (153.8 mg, 19%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 396.4.

#### Ejemplo 8

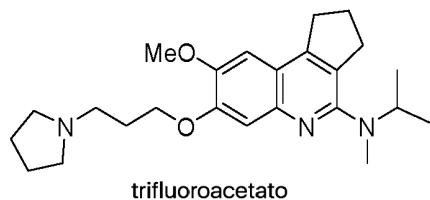
- Síntesis de trifluoroacetato de N-ciclopentil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



30 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]-quinolin-7-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio II- 1) y ciclopentilamina, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas a 130 °C durante 2.5 h. La solución de reacción cruda se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó aún más mediante HPLC preparativa (columna SunFire Prep-C18, 5 μM XBridge, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 36-49 % en agua durante un período de 8 min, en el que ambos disolventes contienen TFA al 0.05 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (522.9 mg, 49%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 410.4.

## Ejemplo 9

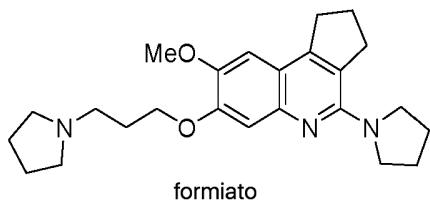
Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-N-metil-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 5 En un tubo sellado de 50 ml se colocó una mezcla de 8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina (Ejemplo 3) (110 mg, 0.29 mmol, 1.00 eq.), etanol (10 ml), CH<sub>2</sub>O (acuoso al 37%) (0.23 ml, 2.90 mmol, 10.00 eq.) y NaBH<sub>3</sub>CN (54 mg, 0.86 mmol, 3.00 eq.). La solución resultante se dejó en agitación a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 20-32 % en agua durante un período de 9.5 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 % para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (18.5 mg, 10 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 398.2.
- 10

## Ejemplo 10

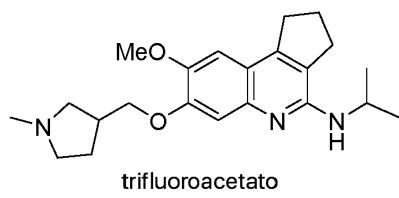
Síntesis de formiato de 1-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}pirrolidina



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]-quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y pirrolidina, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la solución de reacción se dejó agitando a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 14 h. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5-22 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde oscuro (119.3 mg, 65 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 396.2.
- 20

## Ejemplo 11

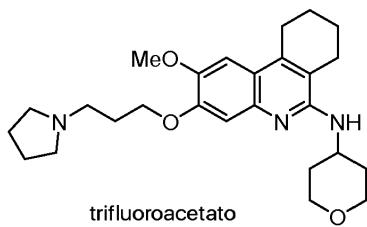
Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-7-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 25 En un vial de 40 ml se colocó 3-[({4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)metil]-1-metilpirrolidina (Compuesto intermedio II-5) (300 mg, 0.86 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (6 ml), propan-2-amina (255 mg, 4.31 mmol, 5.00 eq.), t-BuONa (165 mg, 1.72 mmol, 2.00 eq.) y posteriormente el tercer precatalizador BrettPhos (78.4 mg, 0.086 mmol, 0.10 eq.). La mezcla resultante se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min, se selló y se dejó en agitación a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción cruda se concentró a presión reducida. El residuo restante se volvió a disolver en DMSO, se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 19-24 % en agua durante 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (203.1 mg, 39 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 370.4.

## Ejemplo 12

Síntesis de trifluoroacetato de 2-metoxi-N-(oxan-4-il)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina

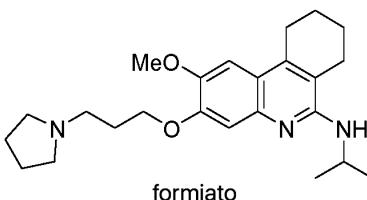


El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio II-2) y tetrahidro-2H-piran-4-amina como se describió anteriormente en el Ejemplo 3. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 mM, 19 x 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10-33 % en agua durante un período de 10 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 % para proporcionar el compuesto del título como un jarabe marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 440.3.

5

## Ejemplo 13

Síntesis de formiato de 2-metoxi-N-(propan-2-il)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina



10

El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio II-2) y propan-2-amina siguiendo un procedimiento como se describió anteriormente en el Ejemplo 3. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 μM, 19 x 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5-30 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 398.3.

15

## Ejemplo 14

Síntesis de trifluoroacetato de N-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}acetamida



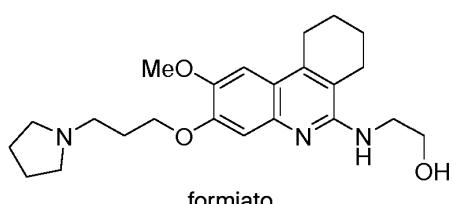
20

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta-[c]quinolin-7-il)oxi]propil pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y acetamida, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5 anterior, excepto que el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (Prep-C18, 20-45 μM, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 15-45 % en agua durante un período de 9 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 384.2.

25

## Ejemplo 15

Síntesis de formiato de 2-(2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-il)amino)etan-1-ol



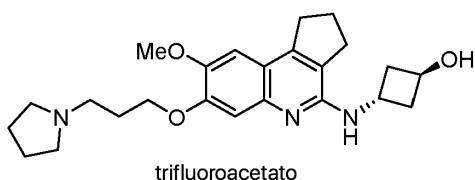
30

El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio II-2) y 2-aminoetano-1-ol, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el

Ejemplo 3 anterior, excepto que el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, OBD 5  $\mu$ M, 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-25 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 400.2.

5 Ejemplo 16

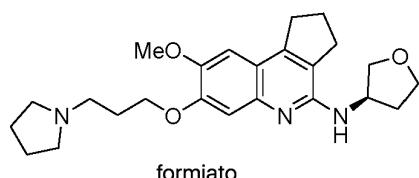
Síntesis de trifluoroacetato de (1*r*,3*r*)-3-({8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)ciclobutan-1-ol



10 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y trans-3-aminociclobutan-1-ol, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 anterior, excepto que el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (Prep-C18, 20-45  $\mu$ M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 6-31 % en agua durante un período de 9 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 412.3.

15 Ejemplo 17

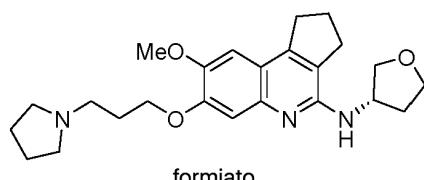
Síntesis de formiato de 8-metoxi-N-[(3*R*)-oxolan-3-il]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



20 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y (*R*)-tetrahidrofuran-3-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3, excepto que la mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 16 h. El producto crudo se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 11-28 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (138.4 mg, 33%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 412.4.

Ejemplo 18

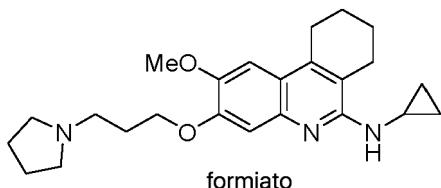
Síntesis de formiato de 8-metoxi-N-[(3*S*)-oxolan-3-il]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



30 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y (*S*)-tetrahidrofuran-3-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 anterior, excepto que la mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 16 h. El producto crudo se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 11-28 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 412.4.

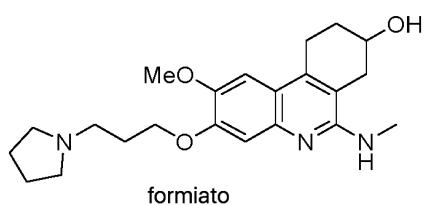
Ejemplo 19

Síntesis de formiato de N-ciclopropil-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina



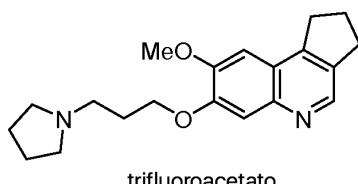
El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio II-2) y ciclopropanamina siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 anterior, excepto que el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10-35 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 396.2.

- 5 Ejemplo 20  
Síntesis de formiato de 2-metoxi-6-(methylamino)-3-[3-(pirrolidin-1-yl)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-8-ol



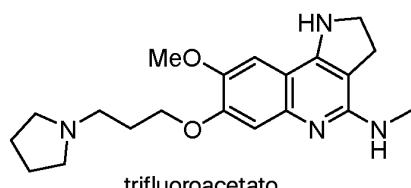
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 8-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio III-8) y metilamina (2.0 M en THF), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61, excepto que el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, OBD 5  $\mu$ M, 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 386.2.

- Ejemplo 21  
Síntesis de trifluoroacetato de 1-[3-({8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina



- 20 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una mezcla de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) (250 mg, 0.69 mmol, 1.00 eq.), N,N-dimetilformamida (10 ml), t-BuONa (331 mg, 3.45 mmol, 5.00 eq.), propan-2-amina (285 g, 4.83 mol, 7.00 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (321 mg, 0.35 mmol, 0.50 eq.) y PCy<sub>3</sub> (26 mg, 0.069 mmol, 0.10 eq.). La solución resultante se dejó en agitación durante 5 horas a 90 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se filtró y se sometió a HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 8-32 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (66.4 mg, 22%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 327.3.

- 25 Ejemplo 22  
Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-yl)propoxi]-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-amina



## Etapa 1

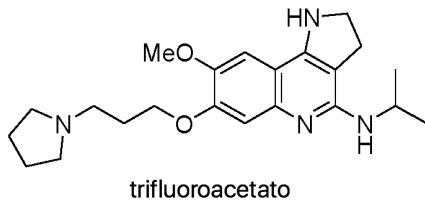
En un tubo sellado de 8 ml bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió una mezcla de 1-[3-(1-bencil-4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolina-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-1) (300 mg, 0.66 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (4 ml), MeNH<sub>2</sub> (1.6 ml, 2.0 M en THF, 3.32 mmol, 5.00 eq.), t-BuONa (127 mg, 1.32 mmol, 2.00 eq.) y posteriormente precatalizador BrettPhos de tercera generación (30 mg, 0.0332 mmol, 0.05 eq.). Se selló el vial y se dejó bajo agitación la solución a 90 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice con éter de petróleo al 33 % en THF (ambos con trimetilamina al 5%) para proporcionar el producto deseado de 1-bencil-8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-amina como un sólido marrón claro. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 447.2.

## Etapa 2

10 A una solución de 1-bencil-8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-amina (115 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq.) en MeOH (3 ml) y CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (0.1 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (10 mg). La mezcla se desgasificó y se purgó con H<sub>2</sub> varias veces. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 ml), se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 13-35 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro (32.7 mg, 22 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 357.2.

## Ejemplo 23

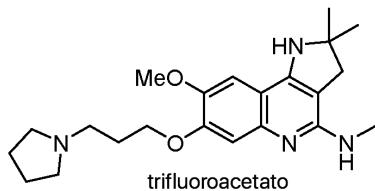
20 Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-pirrolo[3,2c]-quinolin-4-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(1-bencil-4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-1), como se describe en el Ejemplo 22, Etapa 1 anterior, excepto que se usó propan-2-amina en lugar de metilamina. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5-40 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro (22.5 mg, 13%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 385.2.

## Ejemplo 24

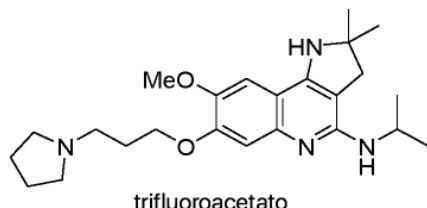
30 Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-N,2,2-trimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-amina



35 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-2) y metilamina (1.0 N en THF), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 22, Etapa 1 anterior, excepto que la mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 15-32 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (85.5 mg, 18%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 385.2.

## Ejemplo 25

40 Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-2,2-dimetil-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-amina

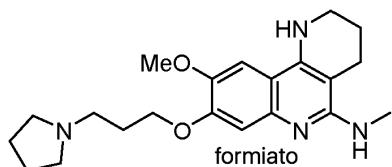


El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio III-2) y propan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 22, Etapa 1 anterior. La mezcla de reacción cruda se diluyó con N,N-dimetilformamida, se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 19-35 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (118.1 mg, 24%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 413.2.

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio III-2) y propan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 22, Etapa 1 anterior. La mezcla de reacción cruda se diluyó con N,N-dimetilformamida, se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 19-35 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (118.1 mg, 24%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 413.2.

#### Ejemplo 26

- 10 Síntesis de formiato de 9-metoxi-N-metil-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H,4H-benzo[h] 1,6-naftiridin-5-amina



#### Etapa 1

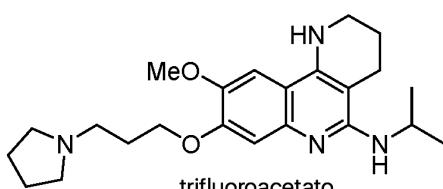
- 15 En un tubo sellado de 40 ml mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se añadió una mezcla de 1-[3-(5-cloro-9-metoxibenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio III-3) (210 mg, 0.56 mmol, 1.00 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (368 mg, 1.13 mmol, 2.00 eq.), 1,4-dioxano (10 ml), MeNH<sub>2</sub>/THF (1M en THF, 1.7 ml, 1.68 mmol, 3.00 eq.), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (35 mg, 0.06 mmol, 0.10 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (59 mg, 0.06 mmol, 0.10 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 100 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10-20 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el producto deseado de 9-metoxi-N-metil-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]benzo[h]1,6-naftiridin-5-amina como un aceite amarillo (116 mg, 56%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 367.2.

#### Etapa 2

- 25 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una mezcla de 9-metoxi-N-metil-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]benzo[h]1,6-naftiridin-5-amina (111 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq.), metanol (10 ml) y Pd/C al 10 % (50 mg). La mezcla se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se dejó en agitación a t a durante 6 h. La mezcla se diluyó con MeOH (50 ml) y los sólidos se separaron por filtración a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5 % en agua durante un período de 1.5 min y MeCN al 5-20 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (57.1 mg, 41 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 371.1.

#### Ejemplo 27

- 35 Síntesis de trifluoroacetato de 9-metoxi-N-(propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-5-amina

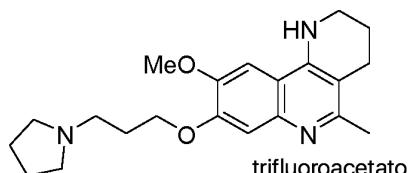


El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(5-cloro-9-metoxibenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio III-3) siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 26, excepto que se usó propan-2-amina en lugar de metilamina en el Etapa 1. El producto crudo final se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, SunFire 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5 %

en agua durante un período de 1 min y MeCN al 5-25 % en agua durante un período de 7 min en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 % para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 399.2.

#### Ejemplo 28

- 5 Síntesis de trifluoroacetato de 1-[3-(9-metoxi-5-metil-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi)propil]pirrolidina



#### Etapa 1

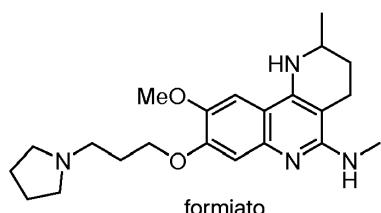
- En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 1-[3-(5-cloro-9-metoxibenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi)-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-3) (220 mg, 0.59 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (20 ml), trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (598 mg, 50 %/W en THF, 2.37 mmol, 4.00 eq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (580 mg, 1.78 mmol, 3.00 eq.) y posteriormente  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (69 mg, 0.06 mmol, 0.10 eq.). La mezcla resultante se dejó a 110 °C bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 3 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10-15 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar el producto deseado de 1-[3-(9-metoxi-5-metilbenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi)propil]pirrolidina como un sólido amarillo (155 mg, 75%). LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 352.2.

#### Etapa 2

- En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 1-[3-(9-metoxi-5-metilbenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi)propil]pirrolidina (150 mg, 0.43 mmol, 1.00 eq.), metanol (10 ml), Pd/C al 10 % (15 mg). La mezcla se desgasificó y purgó con  $\text{H}_2$  varias veces y luego se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de  $\text{H}_2$  (balón) durante 4 h. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5  $\mu\text{M}$ , 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 12-25 % en agua durante un período de 8 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (20.4 mg, 8 %). LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 356.2.

- 25 Ejemplo 29

#### Síntesis de formiato de 9-metoxi-N,2-dimetil-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-5-amina



#### Etapa 1

- En un tubo sellado se colocó una solución de 1-[3-(5-cloro-9-metoxi-2-metilbenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-4) (200 mg, 0.52 mmol, 1.00 eq.), DMSO (10 ml) y  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  (5.2 ml, 1 M en THF, 5.2 mmol, 10.00 eq.). La solución resultante se selló y se dejó en agitación a 120 °C durante la noche. La solución de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con una solución mixta de MeOH al 20%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH al 5-20 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar el producto deseado de 9-metoxi-N,2-dimetil-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]benzo[h]1,6-naftiridin-5-amina como un sólido amarillo (125 mg, 63%). LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 381.3.

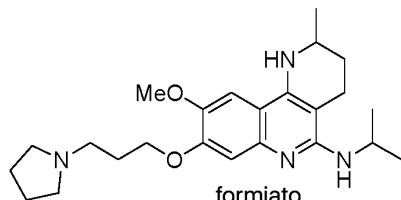
#### Etapa 2

- En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 9-metoxi-N,2-dimetil-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]benzo[h]1,6-naftiridin-5-amina (125 mg, 0.33 mmol, 1.00 eq.), metanol (10 ml) y Pd/C al 10 % (15 mg). La mezcla resultante se desgasificó y purgó con  $\text{H}_2$  durante varias horas y se dejó bajo agitación a temperatura ambiente en atmósfera de  $\text{H}_2$  durante 6 h. La mezcla de reacción en crudo se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu\text{M}$ , 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5-17 %

en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1% para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (23.3 mg, 16 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 385.3.

#### Ejemplo 30

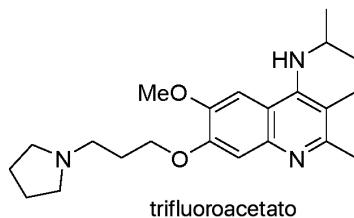
5 Síntesis de formiato de 9-metoxi-2-metil-N-(propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-5-amina



10 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(15-cloro-9-metoxi-2-metilbenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi]propil pirrolidina (Compuesto intermedio III-4), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 29 anterior, excepto que se usó propan-2-amina en lugar de metilamina. El producto crudo final se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5-25 % en agua durante un período de 7.5 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (33.1 mg, 24%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 413.3.

#### Ejemplo 31

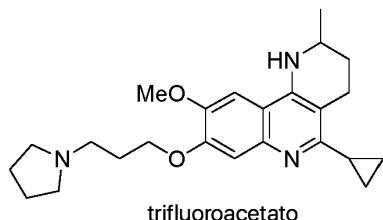
Síntesis de trifluoroacetato de 1-[3-(9-metoxi-2,5-dimetil-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi]propilpirrolidina



15 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(15-cloro-9-metoxi-2-metilbenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi]propil pirrolidina (Compuesto intermedio III-4), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28 anterior. El producto crudo final se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5-35 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un semisólido amarillo (31.4 mg, 17%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 370.2.

#### Ejemplo 32

Síntesis de trifluoroacetato de 1-[3-(5-ciclopropil-9-metoxi-2-metil-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi]propilpirrolidina



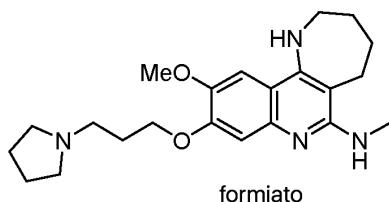
25 Etapa 1  
En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió 1-[3-(15-cloro-9-metoxi-2-metilbenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio III-4) (210 mg, 0.54 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (20 ml), ácido ciclopropilborónico (94 mg, 1.09 mmol, 2.00 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (356 mg, 1.09 mmol, 2.00 eq.) y posteriormente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (63 mg, 0.05 mmol, 0.10 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 110°C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 4 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH al 5-20 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el producto deseado de 1-[3-(5-ciclopropil-9-metoxi-2-metilbenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi]propilpirrolidina como un sólido amarillo (135 mg, 63%). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 392.2.

## Etapa 2

En una solución a t a de 1-[3-([5-ciclopropil-9-metoxi-2-metilbenzo[h]1,6-naftiridin-8-il]oxi)propil]pirrolidina (95 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq.) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió una solución de 1,4-dioxano (1 ml) saturada con HCl (gas). La solución resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a presión reducida para proporcionar la correspondiente sal HCl de 1-[3-([5-ciclopropil-9-metoxi-2-metilbenzo[h]1,6-naftiridin-8-il]oxi)propil]pirrolidina. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de la sal HCl anterior en metanol (10 ml) y Pd/C al 10 % (10 mg). La mezcla resultante se desgasificó y purgó con H<sub>2</sub> varias veces y luego se dejó bajo agitación a temperatura ambiente en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 6 h. La mezcla de reacción en crudo se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 20-33 % en agua durante un período de 7.5 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo oscuro. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 396.2.

## Ejemplo 33

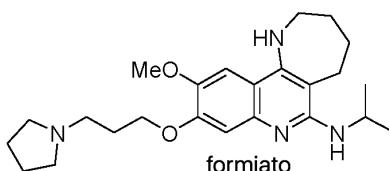
Síntesis de formiato de 10-metoxi-N-metil-9-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-6-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-({6-cloro-10-metoxi-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-9-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-5) y metilamina (1.0 N en THF), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 22, Etapa 1. La mezcla cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge de 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de 5-17 % de MeCN en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 385.2.

## Ejemplo 34

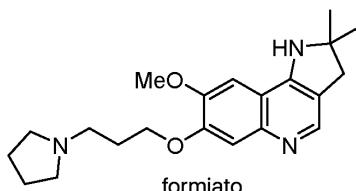
Síntesis de formiato de 10-metoxi-N-(propan-2-il)-9-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-6-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-({6-cloro-10-metoxi-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-9-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-5) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 22, Etapa 1, excepto que se usó propan-2-amina en lugar de metilamina. La mezcla cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5-21 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 413.3.

## Ejemplo 35

Síntesis de formiato de 1-[3-(18-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il)oxi)propil]pirrolidina

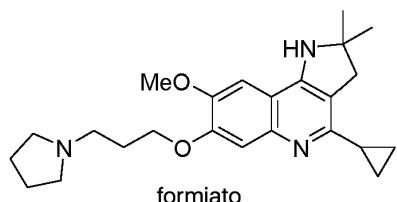


A una mezcla de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-2) (80.00 mg; 0.21 mmol) y zinc (300 mg, 4.6 mmol, 22 eq.) en MeOH se le añadió HCl acuoso (37%, 0.5 ml). La mezcla se dejó agitando a t a durante 72 h y se filtró a través de una pequeña almohadilla de

Celite. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se filtró y purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, OBD de 5  $\mu$ M, 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 356.2.

5 Ejemplo 36

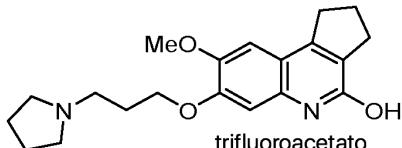
Síntesis de formiato de 1-[3-(4-ciclopropil-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il)oxi)propil]pirrolidina



10 Una mezcla de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il)oxi)propilo]pirrolidina (Compuesto intermedio III-2) (80.00 mg; 0.21 mmol; 1.00 eq.), ácido ciclopropilborónico (44.06 mg; 0.51 mmol; 2.50 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (87 mg, 0.63 mmol, 3.0 eq.) en una mezcla de disolventes de N,N-dimetilformamida (2.5 ml) y agua (1.0 ml) en un vial sellado se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 min. A la mezcla resultante se le añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (62 mg, 0.067 mmol, 0.32 eq.). Se selló el vial y se dejó bajo agitación la mezcla a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción en crudo se enfrió a ta, se inactivó con agua y se extrajo con <sup>i</sup>PrOH al 30 %/cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y se sometió a purificación mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, OBD de 5  $\mu$ M, 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contiene ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 396.4.

15 Ejemplo 37

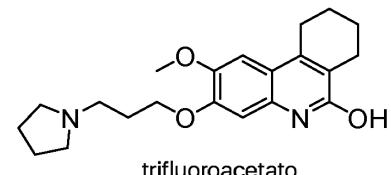
20 Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-ol



25 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una mezcla de 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-2) (1.00 g, 3.99 mmol, 1.00 eq.), 2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (655 mg, 4.19 mmol, 1.05 eq.), p-TsOH (69 mg, 0.20 mmol, 0.05 eq.) y tolueno (15 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a 110 °C durante 1 h. Después de que el material de partida se consumió por completo, la mezcla se enfrió a ta. A la mezcla se le añadió ácido polifosfórico (1 ml). La mezcla se dejó en agitación a 100 °C durante 1.0 h. Después de eliminar los volátiles a presión reducida, el residuo se diluyó con 100 ml de H<sub>2</sub>O y el valor de pH de la solución se ajustó a 9 con una solución acuosa de NaOH (2 N). La mezcla se extrajo con una mezcla de disolventes de <sup>i</sup>PrOH al 20 %/CHCl<sub>3</sub> al 80 %. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a purificación en HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 17-32 % en agua durante 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %, caudal: 20 ml/min, longitud de onda UV del detector: 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 343.2.

30 Ejemplo 38

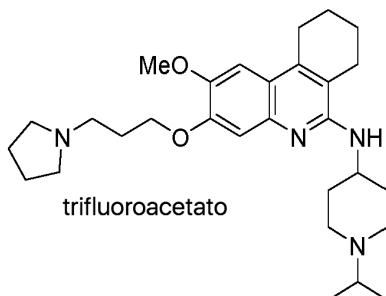
35 Síntesis de trifluoroacetato de 2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-ol



El compuesto del título se preparó a partir de 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-2) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 37, excepto que se usó el 2-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo en lugar de 2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 375.2.

## Ejemplo 39

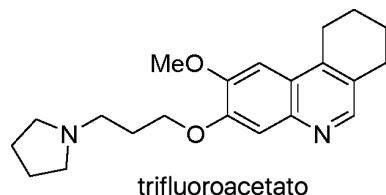
Síntesis de trifluoroacetato de 2-metoxi-N-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6 amina



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio II-2) y 1-isopropilpiperidin-4-amina, siguiendo un procedimiento descrito en el Ejemplo 3, excepto que el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, SunFire 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10-30 % en agua durante un período de 7.5 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 % para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 481.4.
- 10

## Ejemplo 40

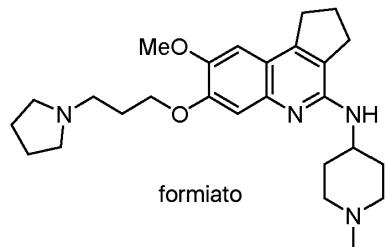
Síntesis de trifluoroacetato de 2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio II-2) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21. El producto crudo se purificó mediante HPLC inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 8-32 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar los compuestos del título como un aceite de color marrón claro. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 341.3.

## 20 Ejemplo 41

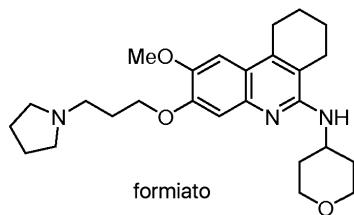
Síntesis de formiato de N-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}-1-metilpiperidin-4-amina



- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y 1-metilpiperidin-4-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3, excepto que el producto crudo se purificó por HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, OBD 5  $\mu$ M, 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 439.4.

## 30 Ejemplo 42

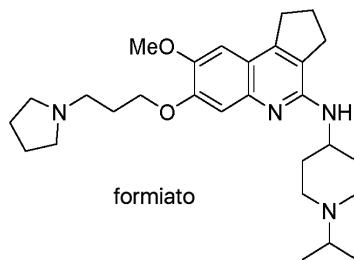
Síntesis de formiato de 2-metoxi-N-(oxan-4-il)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio II-2) y tetrahidro-2H-piran-4-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, OBD 5 µM, 19 × 250 mm, Waters; elución en gradiente de 0-MeCN al 40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 440.3.

#### Ejemplo 43

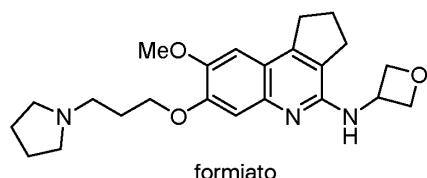
10 Síntesis de formiato de N-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-yl)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-yl}-1-(isopropyl)piperidin-4-amina



15 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-yl)oxi]propil pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y 1-isopropilpiperidin-4-amina siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, OBD 5 µM, 19 × 250 mm, Waters; elución en gradiente de 0- MeCN al 40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 467.4.

#### Ejemplo 44

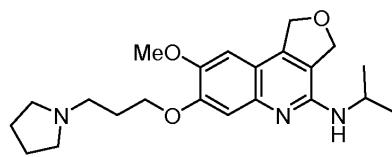
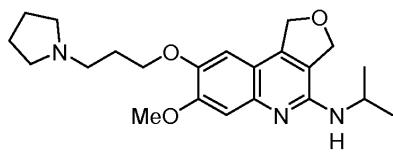
Síntesis de formiato de 8-metoxi-N-(oxetan-3-il)-7-[3-(pirrolidin-1-yl)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



20 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta-[c]quinolin-7-yl)oxi]propil pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y oxetan-3-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, OBD 5 µM, 19 × 250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5-38 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 398.3.

#### Ejemplos 45 y 46

Síntesis de 7-metoxi-N-(propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-yl)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina (45) y 8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-yl)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina (46)



## Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de 3,4-dimetoxibencenamina (7.5 g, 48.96 mmol, 1.00 eq.), tolueno (100 ml), 4-oxo-tetrahidrofurano-3- carboxilato de etilo (9.3 g, 58.75 mmol, 1.20 eq.) y posteriormente p-TsOH.H<sub>2</sub>O (932 mg, 4.90 mmol, 0.1 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a reflujo con Dean-Stark durante 5 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar los disolventes orgánicos a presión reducida, el sólido pardo resultante se disolvió en tolueno. A la solución se le añadió ácido polifosfórico (PPA) (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el valor de pH de la solución se ajustó a 7 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 7,8-dimetoxi-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-ol crudo como un aceite espeso de color marrón (7.1 g). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 248.1.

## Etapa 2

15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, cargado con 7,8-dimetoxi-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-ol crudo (7.1 g, crudo, 28.72 mmol, 1.00 eq.) se añadió POCl<sub>3</sub> (100 ml). La solución resultante se dejó en agitación a 100 °C durante 4 h. Después de eliminar los volátiles a presión reducida, el residuo se trató con hielo/agua y el valor de pH de la solución se ajustó a 7 con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (1.0 M). La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para proporcionar 4-cloro-7,8-dimetoxi-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolina como un sólido amarilla (3.5 g, 27%, 2 etapas). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 266.1.

## Etapa 3

25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una mezcla de 4-cloro-7,8-dimetoxi-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolina (3.5 g, 13.17 mmol, 1.00 eq.), dicloroetano (50 ml) y AlCl<sub>3</sub> (1.75 g, 13.17 mmol, 1.0 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 40 °C durante 6 h, se enfrió a ta, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y luego se trató con agua helada. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta del filtro se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar una mezcla de 4-cloro-8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolona y 4-cloro-7-metoxi-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolona (1:1) como un aceite amarillo (1.40 g). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 252.1.

## Etapa 4

35 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una mezcla de 4-cloro-8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolona y 4-cloro-7-metoxi-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolona (1:1, 1.40 g, 5.56 mmol, 1.00 eq.), carbonato de potasio (2.30 g, 16.69 mmol, 3.0 eq.), acetonitrilo (30 ml), clorhidrato de 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (1.84 g, 10.01 mmol, 1.80 eq.) y yoduro de potasio (1.66 g, 10.01 mmol, 1.80 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 80 °C durante 3 h. Los sólidos se separaron por filtración y la torta del filtro se lavó con acetonitrilo (2 x 30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar una mezcla de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina y 1-[3-(4-cloro-7-metoxi-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-8-il)oxi]propil]pirrolidina (1:1, 0.99 g) como un sólido marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 363.2.

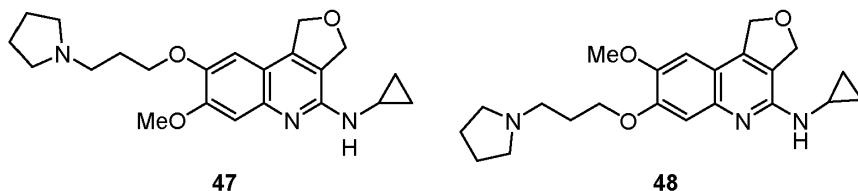
## Etapa 5

45 En un tubo sellado de 8 ml se añadió 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina y 1-[3-(4-cloro-7-metoxi-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-8-il)oxi]propil]pirrolidina (1:1, 330 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.), 1,4-dioxano seco (4 ml), propan-2-amina (269 mg, 4.56 mmol, 5.00 eq.), t-BuONa (175 mg, 1.82 mmol, 2.00 eq.), MS de 4Å (50 mg) y posteriormente precatalizador BrettPhos de tercera generación (56 mg, 0.063 mmol, 0.05 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 90 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar una mezcla de los dos productos crudos deseados (326 mg). Purificación de esta mezcla cruda por HPLC preparativa quirala con las condiciones (columna Phenomenex Lux Cellulose-4, 21.2 × 250 mm; Fase móvil: 70% de n-Hexano (diethylamina al 0.1%)/30% de Etanol; caudal: 20 ml /min; detector 254 nm) para proporcionar dos fracciones como se muestra a continuación:

- La primera fracción se recogió (R<sub>t</sub> = 6.5 min) para proporcionar 7-metoxi-N-(propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina (45) como un sólido amarillo claro (82.5 mg). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 386.3.
- 55 La segunda fracción se recogió (R<sub>t</sub> = 7.2 min) para proporcionar 8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina (46) como un sólido amarillo claro. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 386.4.

## Ejemplos 47 y 48

Síntesis de N-ciclopropil-7-metoxi-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina (47) y N-ciclopropil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina (48)



5 Los compuestos del título se prepararon a partir de una mezcla de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-7-il)oxi]propilpirrolidina y 1-[3-(4-cloro-7-metoxi-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-8-il)oxi]propilpirrolidina (1:1) (preparado en el Ejemplo 45 y 46, Etapa 4), siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en los Ejemplos 45 y 46, Etapa 5, excepto que se usó ciclopropanamina en lugar de propan-2-amina.

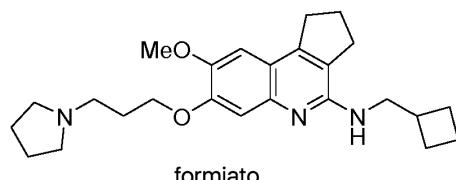
10 La mezcla cruda se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar una mezcla que contenía los dos productos deseados. Purificación de esta mezcla cruda por HPLC preparativa quirial con las condiciones (columna Phenomenex Lux Cellulose-4, 21.2 × 250 mm; Fase móvil: 70% de n-Hexano (diethylamina al 0.1%)/30% de Etanol; caudal: 20 ml /min; detector 254 nm) para proporcionar dos fracciones como se muestra a continuación:

15 La primera fracción se recogió (R<sub>t</sub> = 15.0 min) para proporcionar N-ciclopropil-7-metoxi-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina (47) como un sólido amarillo claro (82.5 mg). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 384.3.

La segunda fracción se recogió (R<sub>t</sub> = 17.8 min) para proporcionar N-ciclopropil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina (48) como un sólido amarillo claro. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 384.3.

## Ejemplo 49

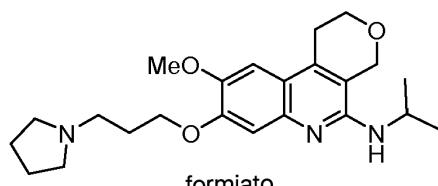
20 Síntesis de formiato de N-(ciclobutilmetil)-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



25 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y ciclobutil metanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, OBD 5 μM, 19 × 250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-35 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 410.3.

## Ejemplo 50

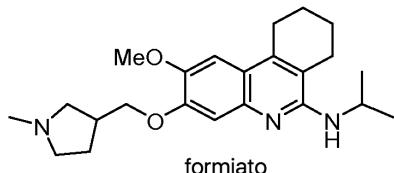
Síntesis de formiato de 9-metoxi-N-(propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,4H-pirano[3,4-c]quinolin-5-amina



30 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(5-cloro-9-metoxi-1H,2H,4H-pirano[3,4-c]quinolin-8-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio III-6) y propan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3 excepto que la reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas a 80 °C durante 3 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 13-35 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 400.3.

## Ejemplo 51

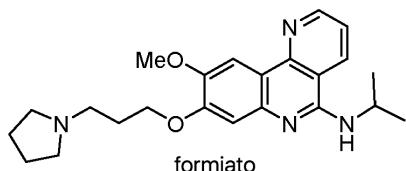
Síntesis de formiato de 2-metoxi-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]-N-(propan-2-il)-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio II-6) y propan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, SunFire 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 17-34 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen FA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde oscuro. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 384.3.

## 10 Ejemplo 52

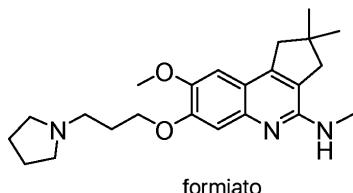
Síntesis de formiato de 9-metoxi-N-(propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]benzo[h]1,6-naftiridin-5-amina



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(5-cloro-9-metoxibenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio III-3) y propan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 8-24 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen 0,1% FA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 395.3.

## Ejemplo 53

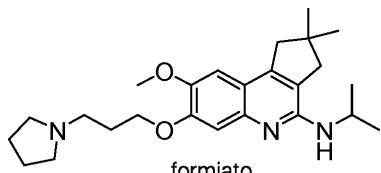
20 Síntesis de formiato de 8-metoxi-N,2,2-trimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio II-4) y etilamina (2.0 M en THF), siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, OBD 5  $\mu$ M, 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0,1%, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup>m/z 384.3.

## Ejemplo 54

30 Síntesis de formiato de 8-metoxi-2,2-dimetil-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

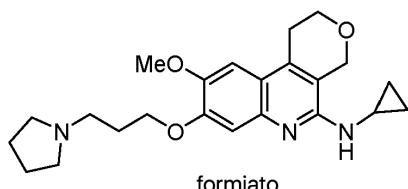


El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-4) y propan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa ((columna Prep-C18, OBD 5  $\mu$ M, 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 412.3.

5

## Ejemplo 55

Síntesis de formiato de N-ciclopropil-9-metoxi-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,4H-pirano[3,4-c]quinolin-5-amina

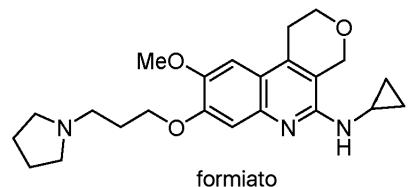


10 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(5-cloro-9-metoxi-1H,2H,4H-pirano[3,4-c]quinolin-8-il)oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-6) y ciclopropanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas a 80 °C durante 3 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C 18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 13-35 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 398.2.

15

## Ejemplo 56

Síntesis de formiato de 9-metoxi-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]pirazolo[1,5-c]quinazolin-5-ol



20 Etapa 1

Una mezcla de ácido 1H-pirazol-5-ilborónico (186.90 mg; 1.67 mmol; 1.20 eq.), carbonato de potasio (384.17 mg; 2.78 mmol; 2.00 eq.) y 1-[3-(4-bromo-2-metoxi-5-nitrofenoxi)-propil]pirrolidina (500.00 mg; 1.39 mmol; 1.00 eq.) en una mezcla de disolventes de dimetiletileno (2.0 ml) y agua (0.6 ml) en un vial sellado se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 min. A la mezcla se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (80 mg, 0.07 mmol, 0.05 eq.) y Cul (27 mg, 0.14 mmol, 0.10 eq.). Se selló el vial y se dejó bajo agitación la mezcla a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió a t<sub>a</sub>, se inactivó con agua y se extrajo con <sup>i</sup>PrOH al 30 %/cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con disolvente A al 5-15 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (el disolvente A es NH<sub>4</sub>OH al 0.1 %/MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 5-(5-metoxi-2-nitro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-1H-pirazol como un jarabe marrón (310 mg, 64 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 347.3.

25

30 Etapa 2

A una solución de 5-(5-metoxi-2-nitro-4-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil)-1H-pirazol (310.00 mg; 0.89 mol) en MeOH (8 ml) se le añadió Pd/C (30 mg). El matraz de reacción se purgó una vez con nitrógeno y dos veces con hidrógeno. La mezcla se dejó en agitación a 60 °C durante 2.5 h. El sólido se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. La eliminación del disolvente orgánico a presión reducida proporcionó 4-metoxi-2-(1H-pirazol-5-il)-5-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina como un aceite marrón (252 mg, 92 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 317.3.

35

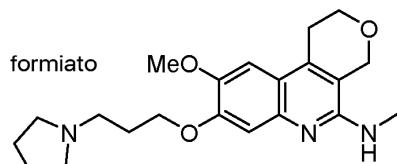
## Etapa 3

A un matraz cargado con 4-metoxi-2-(1H-pirazol-5-il)-5-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (152.00 mg; 0.48 mmol; 1.00 eq.) se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (4 ml) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0.2 ml). La solución resultante se enfrió a -78 °C y a la mezcla se le añadió carbonato de bis(triclorometilo) (49.90 mg; 0.17 mmol; 0.35 eq.). Despues de agitar a -78 °C durante 20 min, el matraz de reacción se retiró del baño y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con PrOH al 30%/cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y se sometió a purificación mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, OBD de 5  $\mu$ M, 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contiene ácido

fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (33 mg, 19 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 343.3.

Ejemplo 57

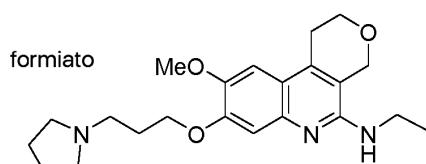
Síntesis de formiato de 9-metoxi-N-metil-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,4H-pirano[3,4-c]quinolin-5-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(5-cloro-9-metoxi-1H,2H,4H-pirano[3,4-c]quinolin-8-il)oxi]propil pirrolidina (Compuesto intermedio III-6) y metilamina (2.0 M en THF), siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas a 120 °C durante 1.0 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 mM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 13-35 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 372.2.

Ejemplo 58

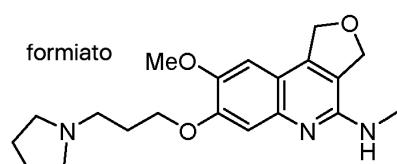
Síntesis de formiato de N-etil-9-metoxi-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,4H-pirano[3,4-c]quinolin-5-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(5-cloro-9-metoxi-1H,2H,4H-pirano[3,4-c]quinolin-8-il)oxi]propil pirrolidina (Compuesto intermedio III-6) y etilamina (2.0 M en THF), siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas a 120 °C durante 1.0 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 mM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 13-35 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 386.2.

Ejemplo 59

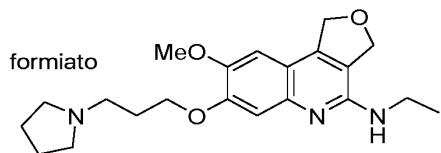
Síntesis de formiato de 8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-7-il)oxi]propil pirrolidina (Compuesto intermedio III-7) y metilamina (2.0 N en THF), siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas a 100 °C durante 1.0 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 13-35 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>6</sub>, ppm): 8.48 (br, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.31 - 4.28 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 6H), 3.10 (s, 3H), 2.38 - 2.36 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 4H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 358.2.

Ejemplo 60

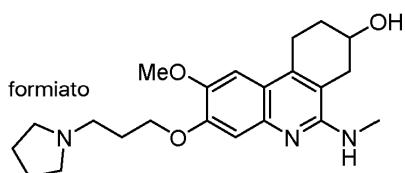
35 Síntesis de formiato de N-etil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,3H-iuro[3,4-c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-7) y etilamina (2.0 N en THF), siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas a 100 °C durante 1.0 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 13-35 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 372.2.

#### Ejemplo 61

##### 10 Síntesis de formiato de 2-metoxi-6-(methylamino)-3-[3-(pirrolidin-1-yl)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-8-ol



#### Etapa 1

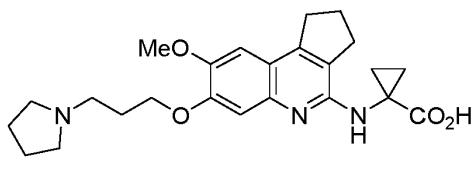
En un vial de tubo sellado de 40 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 8-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-yl)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio III-8) (1.00 g, 2.08 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano anhídrico (10 ml), MeNH<sub>2</sub> (5.2 ml, 2 N en THF, 10.4 mmol, 5.00 eq.), precatalizador BrettPhos de tercera generación (189 mg, 0.208 mmol, 0.10 eq.), t-BuONa (400 mg, 4,16 mmol, 2.00 eq.) y posteriormente MS de 4Å (400 mg). El vial se selló y la solución resultante se dejó en agitación durante 16 h a 90 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a t, se diluyó con 100 ml de MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto crudo de 8-(benciloxi)-2-metoxi-N-metil-3-[3-(pirrolidin-1-yl)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina como un aceite crudo marrón (956 mg). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 476.4.

#### Etapa 2

En una solución a 0 °C de 8-(benciloxi)-2-metoxi-N-metil-3-[3-(pirrolidin-1-yl)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina (500 mg, 1.05 mmol, 1.00 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) se añadió TMSI (421 mg, 2.10 mmol, 2.00 eq.) gota a gota con agitación. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se diluyó con MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre sulfato sódico anhídrico y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 5 ml de N,N-dimetilformamida, se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 18 %-22 % en agua durante un período de 8 min, en el que ambos disolventes contienen FA al 0.05%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 386.2.

#### Ejemplo 62

##### Síntesis de formiato del ácido 1-({8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-yl)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-yl}amino)ciclopropano-1-carboxílico



35 Una mezcla de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-yl)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) (150 mg, 0.42 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (5 ml) y t-BuONa (160 mg, 1,66 mmol, 4.00 eq.) en un vial de reacción de microondas se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. A la solución se le añadió clorhidrato de 1-aminociclopropano-1-carbonitrilo (103 mg, 0.86 mol, 2.1 eq.) y precatalizador BrettPhos de tercera generación (32 mg, 0.04 mmol, 0.05 eq.). Después de purgar con N<sub>2</sub> durante 2 min más, la solución resultante se selló y se sometió a un

40

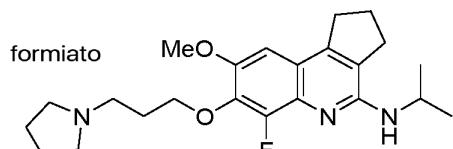
reactor de microondas (130 °C, 2.5 h). La mezcla de reacción se dejó enfriar a t a y se inactivó con H<sub>2</sub>O. La mezcla resultante se dejó en agitación a t a durante 2 h. Después de eliminar los volátiles a presión reducida, el residuo se volvió a disolver en DMSO, se filtró y se sometió a HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, OBD de 5 µM, 19 × 250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (65 mg, 38 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 426.2.

5

**Ejemplo 63**

Síntesis de formiato de 6-fluoro-8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

10



15

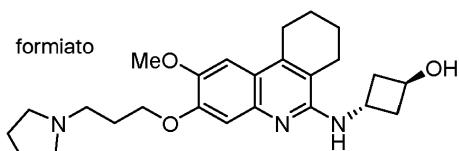
El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-6-fluoro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-7) y propan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 mM, 19 × 150 mm, Waters; gradiente elución de MeCN al 13-35 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 402.2.

15

**Ejemplo 64**

Síntesis de formiato de 3-(2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-il)amino)ciclobutan-1-ol

20



25

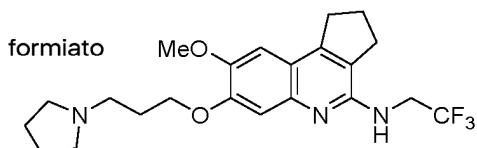
El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio II-2) y trans-3-aminociclobutan-1-ol, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10-28 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 426.3.

25

**Ejemplo 65**

Síntesis de formiato de 8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

30

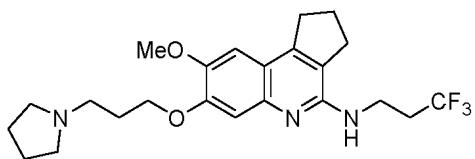


35

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]-quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y 2,2,2-trifluoroetan-1-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3. La mezcla cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10-25 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 424.3.

**Ejemplo 66**

Síntesis de 8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

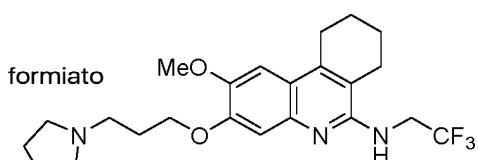


El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta-[c]quinolin-7-il)oxi]propil pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y 3,3,3-trifluoropropan-1-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la mezcla cruda se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 438.2.

5

## Ejemplo 67

Síntesis de formiato de 2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina



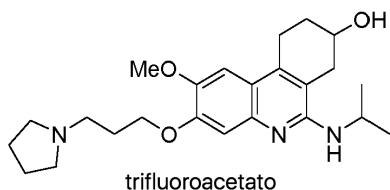
10

El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio II-2) y 2,2,2-trifluoroetan-1-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la mezcla cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C 18, XBridge 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 12-27 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (116.3 mg, 36 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 438.4.

15

## Ejemplo 68

Síntesis de trifluoroacetato de 2-metoxi-6-[(propan-2-il)amino]-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-8-ol



20

El compuesto del título se preparó a partir de 8-(benciloglio)-6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio III-8) siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 61, excepto que se usó propan-2-amina en lugar de MeNH<sub>2</sub>. El producto crudo de la etapa final purificado por HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 8-22 % en agua durante un período de 8 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (90.0 mg, 18 % en 2 etapas). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 414.2.

25

## Ejemplo 69

30

Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-N-metil-N-fenil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

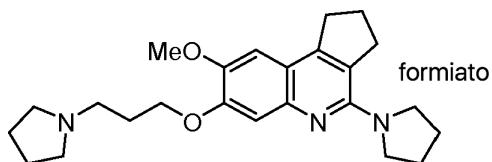


El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta-[c]quinolin-7-il)oxi]propil pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y N-metilanilina siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5, excepto que la solución de reacción se dejó en agitación a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 16 h.

La mezcla cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5-20 % en agua durante un período de 1 min y MeCN al 20-35 % en agua durante un período de 9 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 432.2.

5 Ejemplo 70

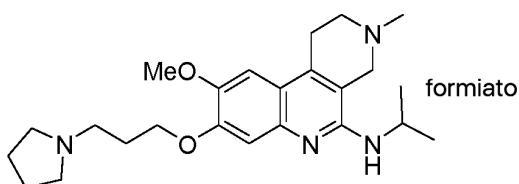
Síntesis de formiato de 1-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}pirrolidina



10 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y pirrolidina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5, excepto que la solución de reacción se dejó en agitación a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5-22 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde oscuro. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 396.2.

15 Ejemplo 71

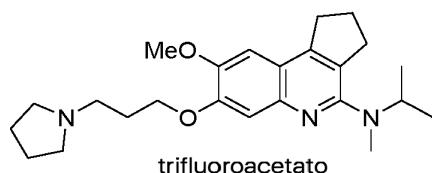
Síntesis de formiato de 9-metoxi-3-metil-N-(propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H,4H-benzo[c]2,7-naftiridin-5-amina



20 En un vial sellado de 8 ml, se colocó una mezcla de 1-[3-(5-cloro-9-metoxi-3-metil-1H,2H,3H,4H-benzo[c]2,7-naftiridin-8-il)oxi]propil pirrolidina (Compuesto intermedio III-9) (110 mg, 0.281 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano seco (3 ml), propan-2-amina (83 mg, 1.40 mmol, 5.00 eq.), t-BuONa (81 mg, 0.843 mmol, 3.00 eq.) y posteriormente precatalizador BrettPhos de tercera generación (12 mg, 0.013 mmol, 0.05 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 100 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se sometió a HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 mM, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 13-35 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (72 mg, 62 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 413.3.

Ejemplo 72

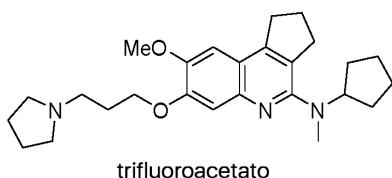
30 Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-N-metil-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



35 En un tubo sellado de 50 ml se colocó 8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina (Ejemplo 3) (110 mg, 0.29 mmol, 1.00 eq.), etanol (10 ml), CH<sub>2</sub>O (acuoso al 37%) (0.23 ml, 2.90 mmol, 10.00 eq.) y posteriormente NaBH<sub>3</sub>CN (54 mg, 0.86 mmol, 3.00 eq.). La solución resultante se dejó en agitación a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 20-32 % en agua durante un período de 9.5 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 398.3.

## Ejemplo 73

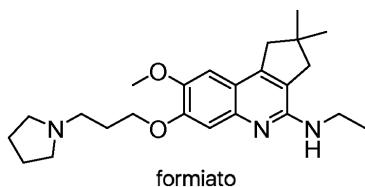
Síntesis de trifluoroacetato de N-ciclopentil-8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de N-ciclopentil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina (Ejemplo 8 ) siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 72, excepto que la solución de reacción se dejó en agitación a 120 °C durante 2 días. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 20-42 % en agua durante un período de 9.5 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un semisólido amarillo.
- 10 LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 424.3.

## Ejemplo 74

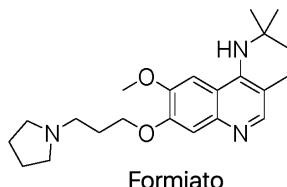
Síntesis de formiato de N-etil-8-metoxi-2,2-dimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-4) y etilamina (2.0 M en THF), siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, OBD 5 µM, 19 × 250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0,1%, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup>m/z 398.3.

## Ejemplo 75

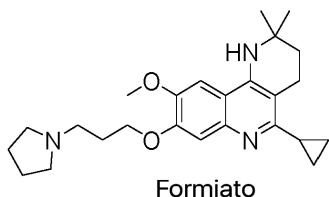
Síntesis de formiato de 1-[3-(9-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi]propil]pirrolidina



- 25 A un vial de 8 ml se le añadió dioxano/H<sub>2</sub>O (4 ml, V/V = 5/1), 1-[3-(5-cloro-9-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-10) (200 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1.00 mmol, 2.00 eq.) y Pd(Amfos)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0.05 mmol, 0.10 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 90 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se añadió DMF (5 ml). La mezcla se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 15 % en agua durante un período de 6 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título (7.9 mg, 4 %) como un semisólido marrón. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ 8.10 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.34 (br, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.56 - 3.48 (m, 6H), 2.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.38 (br, 2H), 2.15 (br, 4H), 1.91 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 370.2.
- 30
- 35

## Ejemplo 76

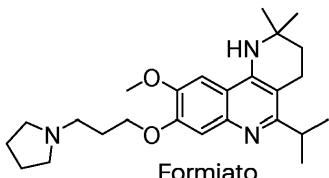
Síntesis de formiato de 1-[3-(5-ciclopropil-9-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi]propil]pirrolidina



En un vial de 40 ml, se colocó una mezcla de 1-[3-([5-cloro-9-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il]oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-10) (700 mg, 1.73 mmol, 1.00 eq.), tolueno (20 ml), agua (2 ml), ácido ciclopripilborónico (1.09 g, 12.69 mmol, 5.00 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (115 mg, 0.16 mmol, 0.10 eq.) y carbonato de potasio (1.09 g, 7.89 mmol, 5.00 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 90 °C en N<sub>2</sub> y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DMF (5 ml), se filtró y se sometió a HPLC preparativa inversa (Prep-C18, 20-45 µM, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 30 % en agua durante un período de 10 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título (59.8 mg, 6 %) como un semisólido marrón. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23 (s, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.10 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.90 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 6H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.77 - 1.75 (m, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.05 - 0.88 (m, 4H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 410.5.

#### Ejemplo 77

Síntesis de formiato de 1-(3-([9-metoxi-2,2-dimetil-5-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il]oxi)propil)pirrolidina



#### Etapa 1

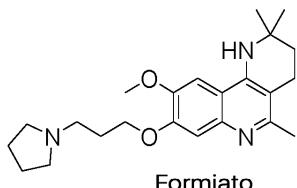
En un vial de 40 ml, se colocó una mezcla de 1-[3-([5-cloro-9-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il]oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-10) (700 mg, 1.74 mmol, 1.00 eq.), éter dimetílico de etilenglicol (20 ml), agua (2 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1.46 g, 8.70 mmol, 5.00 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (402 mg, 0.348 mmol, 0.20 eq.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.83 g, 8.70 mmol, 5.00 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 90 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfrió a t<sub>a</sub> y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DMF (5 ml), se filtró y se sometió a HPLC preparativa inversa (Prep-C18, 20-45 µM, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 30 % en agua durante un período de 10 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar 9-metoxi-2,2-dimetil-5-(prop-1-en-2-il)-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina (316.0 mg, 45 %) como un aceite marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 410.5.

#### Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una mezcla de 1-(3-[[9-metoxi-2,2-dimetil-5-(prop-1-en-2-il)-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il]oxi]propil)pirrolidina (316 mg, 0.77 mmol, 1.00 eq.), metanol (10 ml) y Pd/C al 10 % (300 miligramos). La mezcla se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla resultante se agitó durante 1 h bajo atmósfera de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se sometió a HPLC preparativa inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 9 % en agua hasta MeCN al 18 % en agua durante un período de 6 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título (17.2 mg, 13 %) como un semisólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27 (s, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.14 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 8H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.76 - 1.74 (m, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 6H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 412.5.

#### Ejemplo 78

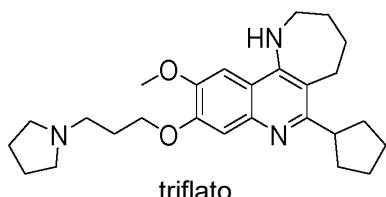
Síntesis de 1-[3-({9-metoxi-2,2,5-trimetil-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il}oxi)propil]pirrolidina



En un vial de 40 ml, se colocó una mezcla de 1-[3-((5-cloro-9-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-10) (700 mg, 1.73 mmol, 1.00 eq.), dioxano (20 ml), agua (2 ml), ácido metil borónico (1.5 g, 25.06 mmol, 10.00 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (402 mg, 0.35 mmol, 0.20 eq.) y carbonato de potasio (1.02 g, 7.38 mmol, 5.00 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 90 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa inversa (Prep-C18, 20-45 µM, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 25 % en agua durante un período de 8 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un semisólido marrón (114.6, 13 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29 (s, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.74 - 2.67 (m, 4H), 2.66 - 2.61 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.78 - 1.74 (m, 6H), 1.35 (s, 6H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 384.4

#### Ejemplo 79

Síntesis de triflato de 1-[3-({6-ciclopentil-10-metoxi-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-9-il}oxi)propil]pirrolidina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-({6-cloro-10-metoxi-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-9-yl}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-5) y 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en Ejemplo 77 anterior, excepto que la solución de reacción se dejó en agitación a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 16 h. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C 18, XBridge 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de 17 % de MeCN en agua hasta MeCN al 32 % en agua durante un período de 6 min, en el que ambos disolventes contienen TFA al 0.05 %) para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso marrón (88.4 mg, 24 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.23 (br, 1H), 9.69 (br, 1H), 8.48 (br, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 4H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.10 - 1.70 (m, 16H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 424.3.

#### Ejemplo 80

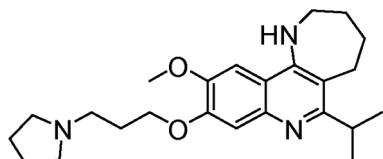
Síntesis de trifluoroacetato de 1-[3-({6-ciclopropil-10-metoxi-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-9-yl}oxi)propil]pirrolidina



En un vial de 40 ml, se colocó una mezcla de 1-[3-({6-cloro-10-metoxi-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-9-yl}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-5) (500 mg, 1.28 mmol, 1.00 eq.), tolueno (10 ml), ácido ciclopropilborónico (222 mg, 2.58 mmol, 2.00 eq.), carbonato de potasio (534 mg, 3.86 mmol, 3.00 eq.) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (98.2 mg, 0.13 mmol, 0.10 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF (5 ml), se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 2 % en agua hasta MeCN al 25 % en agua durante un período de 6 min, en el que ambos disolventes contienen TFA al 0.05 %) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (111.1 mg, 14 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.33 (s, 1H), 9.67 (br, 1H), 8.44 (br, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.18 - 4.15 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.36 - 3.28 (m, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 3H), 2.13 - 1.98 (m, 6H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.18 - 1.13 (m, 2H), 1.06 - 1.00 (m, 2H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 396.3.

## Ejemplo 81

Síntesis de 1-(3-{{[10-metoxi-6-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-9-il]oxi}propilo)trifluoroacetato de pirrolidina



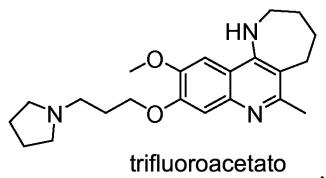
5

trifluoroacetato

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-{{[6-cloro-10-metoxi-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-9-il]oxi}propilo]pirrolidina (Compuesto intermedio III-5) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en Ejemplo 79 anterior, excepto que los disolventes de reacción fueron DME/H<sub>2</sub>O (V/V = 5/1) y se dejó bajo agitación a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 16 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 16 % en agua hasta MeCN al 30 % en agua durante un período de 6 min, en el que ambos disolventes contienen TFA al 0.05 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (101.4 mg, 40 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.35 (br, 1H), 9.86 (br, 1H), 8.53 (br, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 4H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.04 - 1.82 (m, 8H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 398.2.

## Ejemplo 82

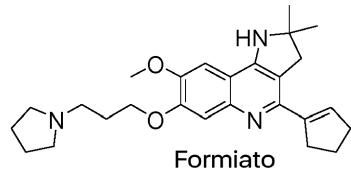
Síntesis de trifluoroacetato de 1-[3-{{[10-metoxi-6-metil-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-9-il]oxi}propilo]pirrolidina



En un vial de 40 ml, se colocó una mezcla de 1-[3-{{[6-cloro-10-metoxi-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-9-il]oxi}propilo]pirrolidina (Compuesto intermedio III-5) (500 mg, 1.28 mmol, 1.00 eq.), dioxano (5 ml), ácido metil borónico (93 mg, 1.55 mmol, 1.20 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (68 mg, 0.064 mmol, 0.05 eq.) y carbonato de potasio (534 mg, 3.86 mmol, 3.00 eq.). La mezcla se agitó durante 16 h a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DMF (10 ml), se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, 5 μM X Bridge, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 17 % en agua hasta MeCN al 32 % en agua durante un período de 6 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético al 0.05 %) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (114.3 mg, 18 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.76 (br, 1H), 8.42 (br, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.12 - 1.92 (m, 6H), 1.91 - 1.88 (m, 2H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 370.2.

## Ejemplo 83

Síntesis de 1-(3-{{[4-(ciclopent-1-en-1-il)-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il]oxi}propilo}pirrolidina

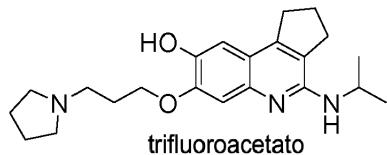


En un tubo sellado de 8 ml bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió una mezcla de 1-[3-{{[4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il]oxi}propilo]pirrolidina (Compuesto intermedio III-2) (250.00 mg; 0.64 mmol; 1.00 eq.), ácido 1-ciclopenten-1-il-borónico (143.54 mg; 1.28 mmol; 2.00 eq.), compuesto 4-[di(tert-butil)fosfino]-N,N-dimetilanilina con dicloropaladio (2:1) (90.80 mg; 0.13 mmol; 0.20 eq.) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (680.48 mg; 3.21 mmol; 5.00 eq.) en tolueno (7.50 ml) y agua (0.75 ml). El vial se selló y se calentó a 60 °C durante 90 min. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en DMSO, se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18 XSelect, 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-50 % en agua durante

un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido clorhídrico al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 32 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 422.1.

#### Ejemplo 84

Síntesis de trifluoroacetato de 4-[(propan-2-il)amino]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-8-ol

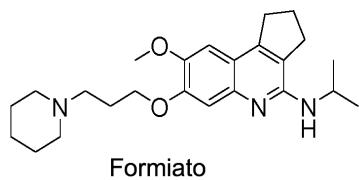


5

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina (1.0 g, 2.61 mmol, 1.00 eq.), AcOH (20 ml) y solución acuosa de HBr al 48 % (20 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a 100 °C y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DMF (20 ml), se filtró y se sometió a MPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, 20-45 µM, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 10 % en agua hasta MeCN al 25 % en agua durante un período de 10 min, en el que ambos disolventes contienen TFA al 0.05 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (750 mg, 48 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.38 (s, 1H), 9.90 (br, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 3.21 - 3.00 (m, 4H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 4H), 2.07 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.81 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 6H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 370.3.

#### Ejemplo 85

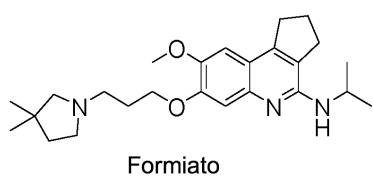
Síntesis de formiato de 8-metoxi-7-[3-(piperidin-1-il)propoxi]-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-8-metoxi-7-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolona (Compuesto intermedio III-11) y propan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, 5 µM, XBridge, 19 x 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 7 % en agua hasta MeCN al 27 % en agua durante un período de 6 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (197.7 mg, 38 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 8H), 2.20 - 2.02 (m, 4H), 1.65 - 1.60 (m, 4H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 398.3.

#### Ejemplo 86

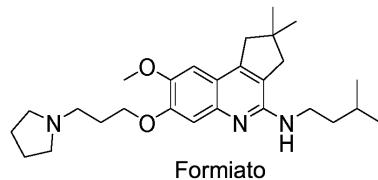
Síntesis de formiato de 7-[3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)propoxi]-8-metoxi-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-([4-cloro-8-metoxi-1H, 2H, 3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il]oxi)propil]-3,3-dimetilpirrolidina (Compuesto intermedio III-12) y propan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 µM, 19 x 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 21 % en agua durante un período de 6 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (103.1 mg, 20 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 1H), 4.10 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.79 - 2.74 (m, 4H), 2.55 - 2.51 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 2H), 1.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 6H). LCMS (ES) m/z 412.3 [M+1]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 87

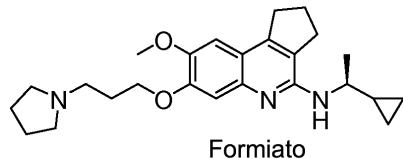
Síntesis de formiato de 8-metoxi-2,2-dimetil-N-(3-metilbutil)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio II-4) y 3-metilbutanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 anterior. La mezcla de reacción se filtró y el crudo se disolvió en dimetilsulfóxido y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18 XSelect, 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 19-35 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (19 mg, 30 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 440.1.
- 10

## Ejemplo 88

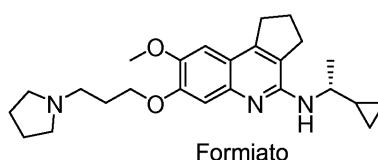
Síntesis de formiato de N-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propilpirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y (S)-1-ciclopropiletano-1-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10 % en agua hasta MeCN al 20 % en agua durante un período de 10 min, en el que ambos disolventes contienen FA al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (36,2 mg, 14%). RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 0.4H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.91 (br, 1H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 6H), 3.09 - 3.04 (m, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.18 - 2.13 (m, 4H), 1.95 - 1.90 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 1H), 0.49 - 0.33 (m, 3H), 0.23 - 0.18 (m, 1H). LCMS (ES) [M + 1]<sup>+</sup> m/z 410.2.
- 20

## Ejemplo 89

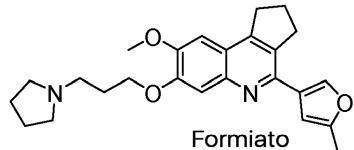
Síntesis de formiato de N-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propilpirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y (R)-1-ciclopropiletano-1-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 µM, 19x150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10 % en agua hasta MeCN al 20 % en agua durante un período de 10 min, en el que ambos disolventes contienen FA al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (43.2 mg, 17 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.31 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 5H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 4H), 2.15 - 2.10 (m, 4H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.24 - 1.18 (m, 1H), 0.69 - 0.56 (m, 2H), 0.40 - 0.33 (m, 2H). LCMS (ES) [M + 1]<sup>+</sup> m/z 410.2.
- 35

## Ejemplo 90

Síntesis de formiato de 1-(3-{[8-metoxi-4-(5-metilfuran-3-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il]oxi}propil)pirrolidina



## Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una mezcla de 4-bromofuran-2-carboxilato de metilo (3.0 g, 14.63 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (100 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11.1 g, 43.89 mmol, 3.00 eq.), KOAc (4.3 g, 43.89 mmol, 3.00 eq.) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (534 mg, 0.73 mmol, 0.05 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 90 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se enfrió a t a y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para proporcionar 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furan-2-carboxilato de metilo (1.3 g, 35%) como un sólido amarillo. LCMS (ES) m/z 253.2 [M+1]<sup>+</sup>.

## Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una mezcla de 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furan-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1.98 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (60 ml), agua (10 ml), 1-[3-{[4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il]oxi}-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) (568.8 mg, 1.58 mmol, 0.80 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.9 g, 5.94 mmol, 3.00 eq.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 mg, 0.10 mmol, 0.05 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se enfrió a t a y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (5/1) para proporcionar 4-[8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il]furan-2-carboxilato de metilo (335 mg, 37 %) como un sólido gris. LCMS (ES) m/z 451.2 [M+1]<sup>+</sup>.

## Etapa 3

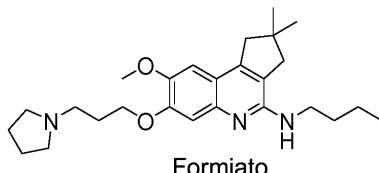
En una solución bajo agitación de 4-[8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il]furan-2-carboxilato de metilo (330 mg, 0.73 mmol, 1.00 eq.) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió LiAlH<sub>4</sub> (56 mg, 1.46 mmol, 2.00 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y luego se inactivó con agua (0.06 ml), seguido de la adición de solución acuosa de hidróxido de sodio al 15 % (0.06 ml) y agua (0.18 ml) sucesivamente. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. La torta del filtro se lavó con THF (2 x 10 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío para proporcionar 4-[8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il]furan-2-ilmetanol (220 mg, 71%) como un sólido amarillo. LCMS (ES) m/z 423.2 [M+1]<sup>+</sup>.

## Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una mezcla de (4-[8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il]furan-2-il)metanol (220 mg, 0.52 mmol, 1.00 eq.), metanol (20 ml), solución concentrada de clorhidrato (1.8 ml) y Pd/C al 10 % (30 mg). La mezcla resultante se desgasificó y purgó con H<sub>2</sub> varias veces y luego se agitó durante 30 min a t a. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 4 % en agua hasta MeCN al 24 % en agua durante un período de 6 min, en el que ambos disolventes contienen FA al 0.05 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (29.9 mg, 9 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.23 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.26 - 3.13 (m, 4H), 2.87 - 2.78 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 4H). LCMS (ES) m/z 407.2 [M+1]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 91

Síntesis de formiato de N-butil-8-metoxi-2,2-dimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

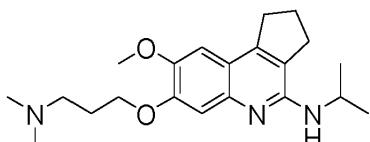


El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-{[4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il]oxi}-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-4) y 1-butanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 anterior. La mezcla de reacción se filtró y se concentró y el crudo se disolvió en dimetilsulfóxido y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18 XSelect, 5 µM, 19 × 150 mm, Waters; elución

en gradiente de MeCN al 0-50 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (19 mg, 30 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 426.1.

#### Ejemplo 92

- 5 Síntesis de formiato de 7-[3-(dimetilamino)propoxi]-8-metoxi-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

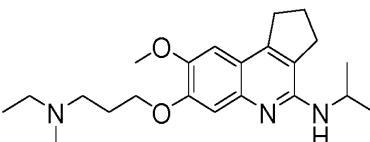


Formiato

El compuesto del título se preparó a partir de [3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil dimetilamina (Compuesto intermedio III-13) y propan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; gradiente elución de MeCN al 2 % en agua hasta MeCN al 19 % en agua durante un período de 6 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (98.9 mg, 25 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.23 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 4H), 2.42 (s, 6H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 6H). LCMS (ES) [M+1] m/z 358.2.

#### Ejemplo 93

- Síntesis de formiato de 7-[3-(diethylamino)propoxi]-8-metoxi-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

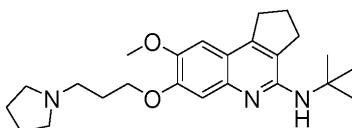


Formiato

El compuesto del título se preparó a partir de [3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]diethylamina (Compuesto intermedio III-14) y propan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge de 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; gradiente elución de MeCN al 2 % en agua hasta MeCN al 18 % en agua durante un período de 6 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (76.3 mg, 21 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.21 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 2.79 - 2.58 (m, 8H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.94 - 1.90 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.02 (t, J = 6.9 Hz, 6H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 386.3.

#### Ejemplo 94

- Síntesis de formiato de N-tert-butil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



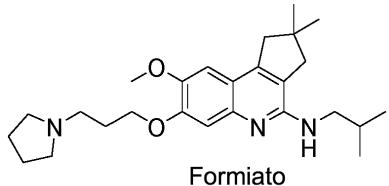
Formiato

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y 2-metilpropan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 6 anterior, excepto que la solución de reacción se dejó en agitación a 50 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 h. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 40 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen FA al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (22.5 mg, 13 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H),

2.67 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.62 - 2.59 (m, 4H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.77 - 1.72 (m, 4H), 1.51 (s, 9H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 398.2.

Ejemplo 95

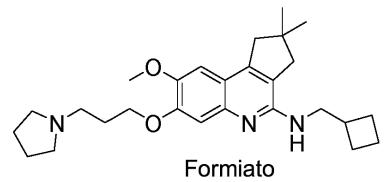
Síntesis de formiato de N-isobutil-8-metoxi-2,2-dimetil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-4) y 2-metil-1-propanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 anterior. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18 XSelect, 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-50 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (29 mg, 40 %). LCMS (ES) [M+1] m/z 426.1.

Ejemplo 96

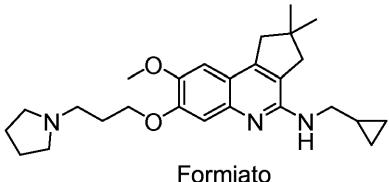
Síntesis de formiato N-(ciclobutilmetil)-8-metoxi-2,2-dimetil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-4) y ciclobutil metanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 anterior. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18 XSelect, 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-50 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (15 mg, 20 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 438.1.

Ejemplo 97

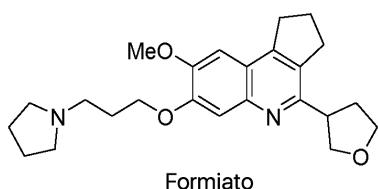
Síntesis de formiato de N-(ciclopropilmetil)-8-metoxi-2,2-dimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-4) y ciclopropil metanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 anterior. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18 XSelect, 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-50 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (24 mg, 33 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 424.1.

Ejemplo 98

Síntesis de formiato de 1-(3-[[8-metoxi-4-(oxolan-3-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il]oxi]propil)pirrolidina

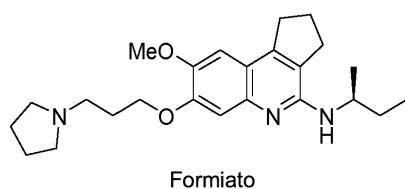


El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II- 1) y 2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 77 anterior, excepto que se dejó la solución de la reacción

- 5 en agitación a 80 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante la noche. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 15 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (64.1 mg, 27 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.21 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.17 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.08 - 3.03 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 6H), 2.36 - 2.16 (m, 4H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.79 - 1.76 (m, 4H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 397.2.
- 10

#### Ejemplo 99

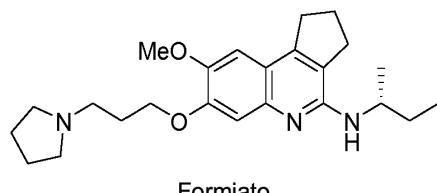
Síntesis de formiato de N-[(2S)-butan-2-il]-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y (S)-butan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10 % en agua hasta MeCN al 10 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título (32.3 mg, 13 %) como un blanco sólido. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.17 - 3.14 (m, 6H), 3.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.00 - 2.10 (m, 4H), 1.91 - 1.88 (m, 4H), 1.68 - 1.47 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 398.4.
- 20

#### Ejemplo 100

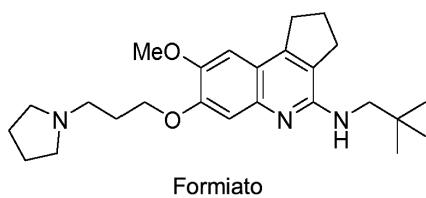
Síntesis de formiato de N-[(2R)-butan-2-il]-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y (R)-butan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10 % en agua hasta MeCN al 20 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título (29.3 mg, 12 %) como un blanco sólido. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.15 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.28 - 3.15 (m, 6H), 3.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 4H), 1.93 - 1.84 (m, 4H), 1.68 - 1.47 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 398.4.
- 35

## Ejemplo 101

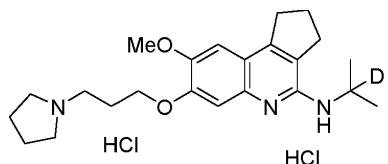
Síntesis de formiato de N-(2,2-dimetilpropil)-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y 2,2-dimetilpropan-1-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, 5  $\mu$ M X Bridge, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 17 % en agua hasta MeCN al 30 % en agua durante un período de 6 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título (82.5 mg, 30 %) como un aceite marrón. RMN de  $^1$ H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.20 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.74 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.10 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.36 - 3.34 (m, 2H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 2.84 - 2.80 (m, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 6H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 4H), 0.94 (s, 9H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 412.3.

## Ejemplo 102

Síntesis de clorhidrato de 8-metoxi-N-[(2-<sup>2</sup>H)propan-2-il]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



## Etapa 1

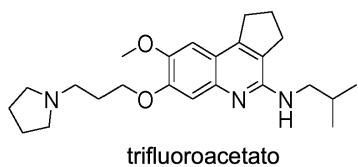
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, se colocó una mezcla de litio(deuterio)-5-alumano (287.7 mg, 6.85 mmol, 0.50 eq.) en tetrahidrofurano (30 ml). A la mezcla se añadió gota a gota N-(propan-2-iliden)hidroxilamina (1.0 g, 13.68 mmol, 1.00 eq.). La solución resultante se agitó durante 4 h a 70 °C. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se inactivó mediante la adición de sulfato de sodio decahidratado (2.0 g). El producto se purificó por destilación a 1.0 atmósfera y las fracciones a 40-60 °C se recogieron como el producto deseado. Estas fracciones deseadas se disolvieron en una solución de 1,4-dioxano (5 ml) que se saturó recientemente con gas HCl. La mezcla resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 15 min, se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de (2-deuterio)propan-2-amina como un sólido amarillo (320 mg, 24%). RMN de  $^1$ H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.14 (br, 2H), 1.19 (s, 6H).

## Etapa 2

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y clorhidrato de (2-deuterio)propan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, 5  $\mu$ M XBridge, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 20% en agua hasta MeCN al 31% en agua durante un período de 9 min, en el que ambos disolventes contienen TFA al 0.05 %) para proporcionar el compuesto del título (44.8 mg, 4 %) como un semisólido amarillo. RMN de  $^1$ H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.26 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.11 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 6H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.18 - 2.02 (m, 4H), 1.85 - 1.77 (m, 4H), 1.20 (s, 6H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 385.2.

## Ejemplo 103

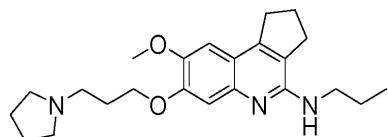
Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-N-(2-metilpropil)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y 2-metilpropan-1-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10 % en agua hasta MeCN al 35 % en agua durante un período de 7.5 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título (179.7 mg, 52 %) como un sólido amarillo claro. RMN de  $^1$ H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.56 (s, 1H), 9.77 (br, 1H), 8.49 (br, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.19 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 4H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 4H), 2.06 - 1.98 (m, 3H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 0.97 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 398.2.

#### Ejemplo 104

Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-N-propil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

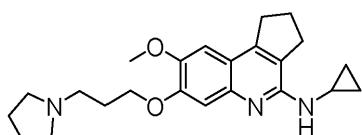


Ácido trifluoroacético ,

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y propan-1-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10 % en agua hasta MeCN al 34 % en agua durante un período de 7.5 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título (126.7 mg, 37 %) como un sólido amarillo claro. RMN de  $^1$ H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.54 (s, 1H), 9.80 (br, 1H), 8.53 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.18 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.24 - 2.17 (m, 4H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 0.98 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 384.2.

#### Ejemplo 105

Síntesis de trifluoroacetato de N-ciclopropil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

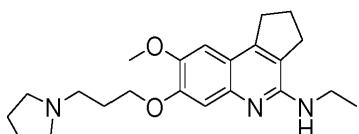


Ácido trifluoroacético ,

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y ciclopropanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10 % en agua hasta MeCN al 30 % en agua durante un período de 7 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título (122.0 mg, 36 %) como un sólido amarillo claro. RMN de  $^1$ H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.63 (s, 1H), 9.83 (br, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.21 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 4H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.07 - 1.01 (m, 2H), 0.82 - 0.77 (m, 2H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 382.2.

#### Ejemplo 106

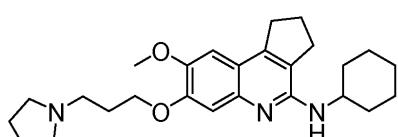
Síntesis de trifluoroacetato de N-etil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



Ácido trifluoroacético ,

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y etanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10 % en agua hasta MeCN al 35 % en agua durante un período de 7.5 min, en el que ambos disolventes contienen ácido trifluoroacético al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título (94.7 mg, 29 %) como un sólido amarillo claro. RMN de  $^1$ H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.41 (s, 1H), 9.69 (br, 1H), 8.54 (br, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.18 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.65 - 3.54 (m, 4H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 4H), 2.08 - 2.05 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.29 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 370.2.

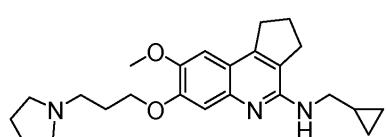
- 5 Ejemplo 107  
 Síntesis de trifluoroacetato de N-ciclohexil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



Ácido trifluoroacético ,

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y ciclohexanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 6 anterior, excepto que la solución de reacción se dejó en agitación a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10 % en agua hasta MeCN al 36 % en agua durante un período de 9 min, en el que ambos disolventes contienen TFA al 0.05 %) para proporcionar el compuesto del título (358.1 mg, 73 %) como un sólido. RMN de  $^1$ H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.69 (s, 1H), 9.86 (br, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.19 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 4.07 - 4.05 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.65 - 3.63 (m, 2H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 3.23 - 3.20 (m, 2H), 3.12 - 3.02 (m, 2H), 2.91 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 4H), 2.05 - 1.87 (m, 6H), 1.82 - 1.78 (m, 2H), 1.71 - 1.68 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 4H), 1.20 - 1.11 (m, 1H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 424.4.

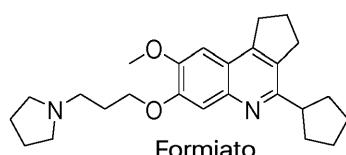
- 20 Ejemplo 108  
 Síntesis de trifluoroacetato de N-(ciclopropilmethyl)-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



Ácido trifluoroacético ,

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y ciclopropil metanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 121. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10 % en agua hasta MeCN al 36 % en agua durante un período de 9 min, en el que ambos disolventes contienen TFA al 0.05 %) para proporcionar el compuesto del título (289.4 mg, 59 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1$ H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.67 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.69 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.18 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 3.23 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 2H), 2.91 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.24 - 2.21 (m, 4H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 0.57 - 0.52 (m, 2H), 0.39 - 0.33 (m, 2H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 396.4.

- 30 Ejemplo 109  
 Síntesis de formiato de 1-[3-(4-ciclopentil-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 77 anterior, excepto que la solución de la reacción se dejó en agitación a 80 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 5 h. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 25 % en agua durante un período de 7.5 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título (143.7 mg, 64 %) como un sólido de color amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.17 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 1H), 3.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 6H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 6H), 1.83 - 1.65 (m, 8H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 395.2.

#### Ejemplo 110

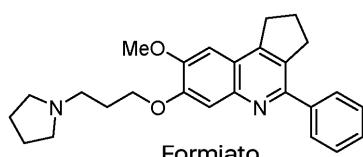
Síntesis de trifluoroacetato de 1-[3-(4-ciclohexil-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 77 anterior, excepto que la la solución de reacción se dejó en agitación a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 μM, 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10 % en agua hasta MeCN al 35 % en agua durante un período de 9.5 min, en el que ambos disolventes contienen TFA al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título (121.6 mg, 30 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.97 (br, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.28 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 4H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 9H), 1.46 - 1.31 (m, 3H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 409.3.

#### Ejemplo 111

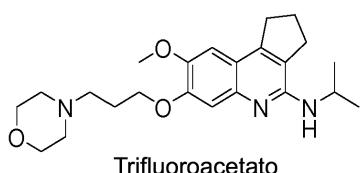
Síntesis de formiato de 1-[3-(8-metoxi-4-fenil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) 1 (200 mg, 0.55 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (5 ml), agua (0.5 ml), ácido fenilborónico (101 mg, 0.83 mmol, 1.50 eq.), carbonato de potasio (153 mg, 1.11 mmol, 2.00 eq.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (64 mg, 0.06 mmol, 0.10 eq.). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con N<sub>2</sub>. La solución resultante se dejó en agitación a 110 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa inversa (Prep-C18, 20-45 μM, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 15 % en agua hasta MeCN al 15 % en agua durante un período de 5 min, MeCN al 15 % en agua hasta MeCN al 30 % en agua durante otro período de 8 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título (68.7 mg, 28 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.21 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.30 - 3.17 (m, 4H), 2.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 4H), 2.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 4H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 403.1.

#### Ejemplo 112

Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-7-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

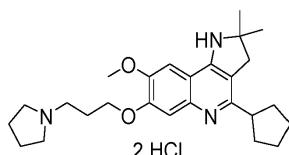


El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H, 2H, 3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propil morfolina (Compuesto intermedio III-15) y propan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, 5  $\mu$ M, X Bridge, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 4 % en agua hasta

5 MeCN al 24 % en agua durante un período de 6 min, en el que ambos disolventes contienen TFA al 0.05 %) para proporcionar el compuesto del título (251.4 mg, 38 %) como un aceite marrón. RMN de  $^1$ H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.41 (br, 1H), 9.91 (br, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 1H), 4.19 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 4.12 - 3.96 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.20 - 3.01 (m, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.31 - 2.14 (m, 4H), 1.34 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 400.2.

#### 10 Ejemplo 113

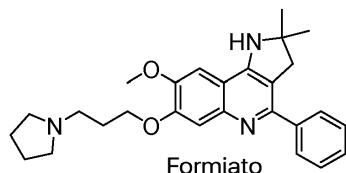
Síntesis de clorhidrato de 1-[3-(4-ciclopentil-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il)oxi]propil pirrolidina



15 Una solución de 1-(3-{[4-(ciclopent-1-en-1-il)-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il]oxi}propil)pirrolidina (Ejemplo 83, 110.00 mg; 0.26 mmol; 1.00 eq.) en metanol (5.50 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (2.78 mg; 0.03 mmol; 0.10 eq.) a la solución y el matraz se purgó con nitrógeno una vez más. El matraz se llenó con hidrógeno y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se filtró sobre Celite y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18 XSelect, 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-50 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido clorhídrico al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título (88 mg, 80 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup>m/z 424.1.

#### 20 Ejemplo 114

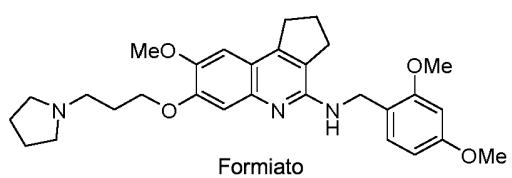
Síntesis de formiato de 1-[3-(8-metoxi-2,2-dimetil-4-fenil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il)oxi]propilpirrolidina



25 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il)oxi]-propilpirrolidina (Compuesto intermedio III-2) y ácido fenilborónico, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 83. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en DMSO, se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18 XSelect, 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 10-50 % en agua durante un período de 20 min, en el que 30 ambos disolventes contienen ácido clorhídrico al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 432.1.

#### Ejemplo 115

Síntesis de formiato de N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



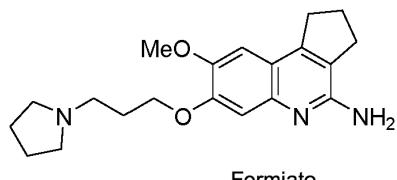
35

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta-[c]quinolin-7-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 anterior, excepto que la mezcla de reacción se dejó en agitación a 140 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1.5 h. La mezcla cruda se trató con agua y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DMSO, se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu$ M, 19  $\times$  150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes

contienen ácido fórmico (FA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 492.1.

Ejemplo 116

Síntesis de formiato de 8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

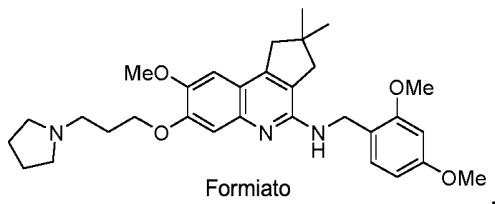


5

Una mezcla de formiato de N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina (Ejemplo 115, 228 mg, 0.46 mmol) en TFA (0.5 ml) y  $\text{CHCl}_3$  (0.8 ml) se dejó bajo agitación a 70 °C durante 1.5 horas. Los volátiles orgánicos se eliminaron a presión reducida y los residuos se disolvieron en DMSO, se separaron por filtración y se sometieron a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu\text{M}$ , 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 342.1.

Ejemplo 117

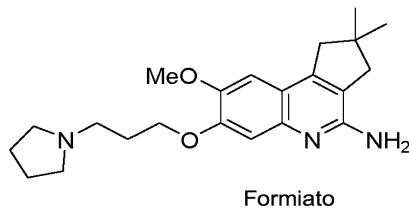
Síntesis de formiato de N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-8-metoxi-2,2-dimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi]propilpirrolidina (Compuesto intermedio II-4) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 115. La mezcla cruda se trató con agua y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DMSO, se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu\text{M}$ , 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 520.1.

Ejemplo 118

Síntesis de formiato de 8-metoxi-2,2-dimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

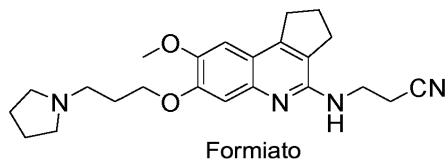


El compuesto del título se preparó a partir de formiato de N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-8-metoxi-2,2-dimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina (Ejemplo 117) siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 116. La mezcla cruda se trató con agua y los volátiles se eliminaron a presión reducida. Los volátiles orgánicos se eliminaron de la mezcla de reacción cruda a presión reducida y los residuos se disolvieron en DMSO, se separaron por filtración y se sometieron a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5  $\mu\text{M}$ , 19 × 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico (FA) al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 370.1.

35

## Ejemplo 119

Síntesis de formiato de 3-(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)propano nitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]-quinolin-7-il)oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y 3-aminopropanonitrilo, acetato (2E)-but-2-enodioico, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 anterior, excepto que se usó BuONa en 10.0 equivalentes. El producto crudo se trató con agua y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida. Los residuos se volvieron a disolver en DMSO, se separaron por filtración y se sometieron a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, OBD de 5  $\mu$ M, 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-25 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe marrón. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 395.2.

## Ejemplo 120

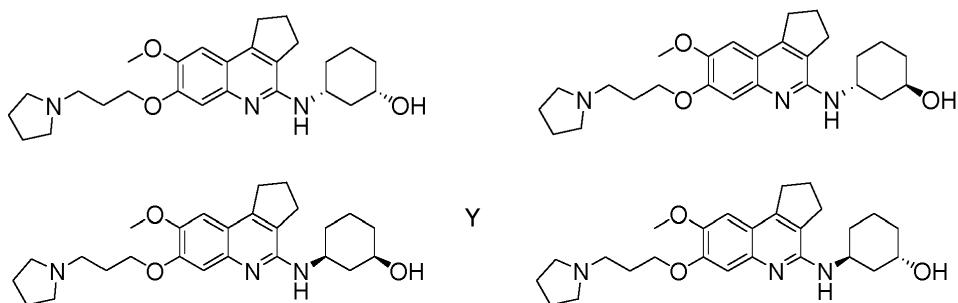
Síntesis de formiato de 8-metoxi-N-[2-(metilsulfanil)ethyl]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]-quinolin-7-il)oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y 2-(metilsulfanil)etanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la mezcla de reacción se dejó en agitación a 140 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1.5 h. El producto crudo se trató con agua y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida. Los residuos se volvieron a disolver en DMSO, se separaron por filtración y se sometieron a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, OBD de 5  $\mu$ M, 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-40 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 416.2.

## Ejemplo 121

Síntesis de (1S,3R)-3-(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)ciclohexano-1-ol y (1R,3S)-3-(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol (mezcla 1:1 en forma de sal de formiato) y formiato de (1R,3R)-3-(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol y (1S,3S)-3-(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol (mezcla 1:1 en forma de sal de formiato)



(Mezcla 1:1 como sal de formiato) (Mezcla 1:1 como sal de formiato)

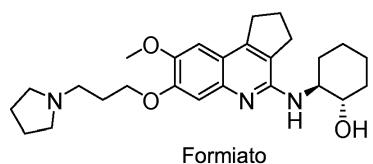
Los compuestos del título como dos pares de mezcla 1:1 en forma de sal de formiato, se prepararon a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]-quinolina-7-il)oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y 3-aminociclohexanol, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la mezcla de reacción se dejó en agitación a 140 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1.5 h. El producto crudo se trató con

agua y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida. Los residuos se volvieron a disolver en DMSO, se separaron por filtración y se sometieron a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, OBD de 5  $\mu$ M, 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-25 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar dos fracciones con la masa deseada de LCMS (ES)  $[M+1]^+$ m/z 440.2. Entre ellos, la fracción que salió primero de la columna era una mezcla 1:1 de dos isómeros, LCMS (ES)  $[M+1]^+$ m/z 440.2, que era una de las dos mezclas del título; la segunda fracción que salió de la columna fue una mezcla 1:1 de dos isómeros, LCMS (ES)  $[M+1]^+$ m/z 440.2, que fue la otra de las dos mezclas del título.

5

## Ejemplo 122

10 Síntesis de formiato de (1S,2S)-2-({8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amonio)ciclohexano-1-ol

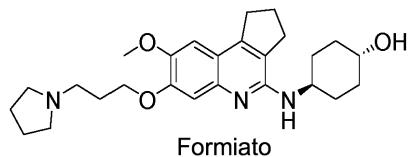


15 Los compuestos del título se prepararon a partir de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y (1R,2R)-2-aminociclohexanol, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la mezcla de reacción se dejó en agitación a 130 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1.5 h. El producto crudo se trató con agua y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida. Los residuos se volvieron a disolver en DMSO, se separaron por filtración y se sometieron a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, OBD de 5  $\mu$ M, 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-25 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 440.2.

20

## Ejemplo 123

Síntesis de formiato de (1R,4R)-4-({8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)ciclohexano -1-ol

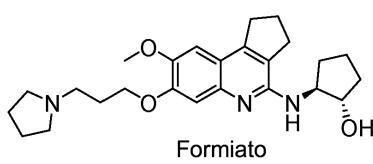


25 Los compuestos del título se prepararon a partir de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y trans-4-aminociclohexan-1-ol, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la mezcla de reacción se dejó en agitación a 130 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1.5 h. El producto crudo se trató con agua y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida. Los residuos se volvieron a disolver en DMSO, se separaron por filtración y se sometieron a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, OBD de 5  $\mu$ M, 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-25 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 440.2.

30

## Ejemplo 124

35 Síntesis de formiato de (1S,2S)-2-({8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amonio)ciclopentano-1-ol

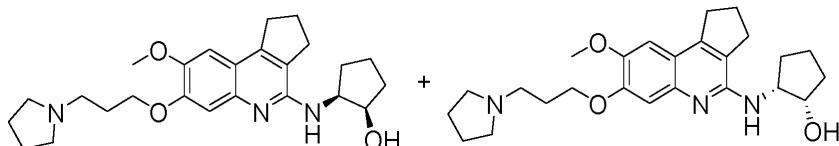


40 Los compuestos del título se prepararon a partir de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y (1R,2R)-2-aminociclopentan-1-ol, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la mezcla de reacción se dejó en agitación a 140 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1.5 h. El producto crudo se trató con agua y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida. Los residuos se volvieron a disolver en DMSO, se separaron por filtración y se sometieron a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, OBD de 5  $\mu$ M, 19  $\times$  250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN

al 0-25 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 426,1.

#### Ejemplo 125

5 Síntesis de una mezcla (1:1) de (1R,2S)-2-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)ciclopentano-1-ol y (1S,2R)-2-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)ciclopantan-1-ol como sal de formiato

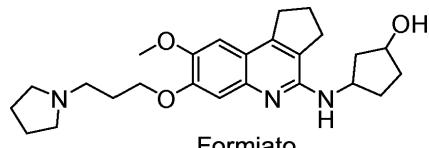


Mezcla 1:1 en forma de sal de formiato

10 Los compuestos del título, como una mezcla 1:1 en forma de sal de formiato, se prepararon a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y cis-2-amino-15 ciclopantan-1-ol, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la mezcla de reacción se dejó en agitación a 140 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1.5 h. El producto crudo se trató con agua y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida. Los residuos se volvieron a disolver en DMSO, se separaron por filtración y se sometieron a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, OBD de 5 µM, 19 × 250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-25 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1%, caudal: 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del título como una mezcla como un sólido amarillo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 426,1.

#### Ejemplo 126

20 Síntesis de formiato de 3-{(8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)ciclopantan-1-ol



Formiato

25 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y 3-aminociclopantan-1-ol siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la mezcla de reacción se dejó en agitación a 140 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1.5 h. El producto crudo se trató con agua y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida. Los residuos se volvieron a disolver en DMSO, se separaron por filtración y se sometieron a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, OBD de 5 µM, 19 × 250 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 0-25 % en agua durante un período de 20 min, en el que ambos disolventes contienen ácido fórmico al 0.1 %, caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 426,1.

30 Ejemplos biológicos

#### Ejemplo 1

##### Determinación del ensayo de actividad enzimática de G9a

35 Se usó el ensayo AlphaLISA de G9a para detectar las modificaciones de metilo de un péptido de histona H3 biotinilado por los compuestos. Estas modificaciones son realizadas por la actividad de la histona metil transferasa de la enzima G9a. El ensayo consiste en leer una señal quimioluminiscente a 615 nm; esta señal se genera mediante una excitación láser a 680 nm que transfiere un oxígeno singlete reactivo entre las perlas donantes y las perlas aceptoras. Las perlas donantes están conjugadas con estreptavidina y se unen a la biotina en el péptido. Las perlas aceptoras se conjugan con un anticuerpo que reconoce la marca de metilo específica de G9a en el péptido. Si hay una marca de metilo en el 40 péptido, las perlas aceptoras se unirán al péptido. Tras la unión, las perlas aceptoras estarán muy cerca (< 200 nm) de las perlas donantes y cuando las perlas donantes se excitan, puede ocurrir la transferencia de oxígeno y se generará una señal fuerte. Si no hay marca de metilo, no se producirá la interacción entre las perlas y la señal estará en los niveles de fondo.

45 Para el ensayo, se utilizó el siguiente tampón para preparar las reacciones: Tris-HCl 50 mM pH 9, NaCl 50 mM, Tween-20 al 0.01 % y DTT 1 mM (añadido fresco antes de comenzar las reacciones). El ensayo se prepara añadiendo una concentración final de G9a 0.15 nM, S-adenosil-metionina 15 µM y péptido histona 3 biotinilado 100 nM (1-21). La

- reacción se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora y, posteriormente, se inactiva mediante la adición de perlas aceptoras (perlas aceptoras anti-H3k9me2 AlphaLISA, PerkinElmer #AL117) a una concentración final de 20 µg/ml. Las perlas aceptoras se incuban durante 1 hora. Después de 1 hora, las perlas donantes se añaden a una concentración final de 20 µg/ml (perlas donantes de alfa estreptavidina, PerkinElmer #6760002). Las perlas donantes se incuban durante 0.5 horas. Tanto las perlas donantes como las aceptoras se resuspenden en el kit AlphaLISA 5X Epigenetics Buffer 1 (PerkinElmer # AL008) antes de agregarlas a la reacción. Todas las manipulaciones e incubaciones con las perlas donantes y aceptoras se realizan con luz tenue. La señal se detecta en un lector de placas EnVision en modo Alfa (véase ACS Med Chem Lett. 2 de enero de 2014; 5(2): 205-9. doi: 10.1021/ml400496h. eCollection 2014. Discovery and development of potent and selective inhibitors of histone methyltransferase g9a.)
- 5 Se calculó el porcentaje de inhibición para cada dilución de compuesto y se calculó la concentración que produjo el 50 % de inhibición. Este valor se presenta como la  $IC_{50}$ . Los valores de  $IC_{50}$  para un número representativo de compuestos de la divulgación se proporcionan a continuación.
- 10 Se calculó el porcentaje de inhibición para cada dilución de compuesto y se calculó la concentración que produjo el 50 % de inhibición. Este valor se presenta como la  $IC_{50}$ . Los valores de  $IC_{50}$  para un número representativo de compuestos de la divulgación se proporcionan a continuación.

Tabla A

Compuesto n.º (véase el Compuesto # en la Tabla 1)	G9a en (µM)	Compuesto n.º (véase el Compuesto # en la Tabla 1)	G9a en (µM)
1	0.031	64	0.50
2	0.029	65	0.74
3	0.015	66	0.22
4	0.04	67	2.0
5	0.15	68	0.11
6	0.027	69	>10
7	0.045	70	0.19
8	0.04	71	1.1
9	0.69	72	0.69
10	0.19	73	1.9
11	0.27	74	0.015
12	0.52	75	0.014
13	0.042	76	0.013
14	0.19	77	0.007
15	0.19	78	0.003
16	0.11	79	0.003
17	0.21	80	0.009
18	0.11	81	0.009
19	0.057	82	0.006
20	0.14	83	0.009
21	0.62	84	1.60
22	0.003	85	0.66
23	0.003	86	>10.0
24	0.006	87	0.15
25	0.005	88	0.003
26	0.004	89	0.14
27	0.006	90	0.60
28	0.006	91	0.007

## ES 2 910 108 T3

Compuesto n.º (véase el Compuesto # en la Tabla 1)	G9a en (µM)	Compuesto n.º (véase el Compuesto # en la Tabla 1)	G9a en (µM)
29	0.009	92	0.059
30	0.008	93	0.39
31	0.009	94	1.4
32	0.022	95	0.07
33	0.012	96	0.10
34	0.010	97	0.084
35	0.012	98	>10.0
36	0.009	99	0.023
37	1.3	100	0.047
38	3.0	101	0.070
39	3.0	102	0.013
40	1.3	103	0.027
41	0.50	104	0.020
42	0.52	105	0.021
43	1.70	106	0.013
44	5.8	107	0.016
45	4.3	108	0.037
46	0.26	109	0.50
47	3.1	110	1.4
48	0.97	111	4.9
49	0.046	112	>10
50	0.24	113	0.006
51	0.88	114	0.17
52	0.34	115	0.009
53	0.043	116	0.006
54	0.048	117	0.36
55	0.32	118	0.018
56	0.46	119	0.11
57	0.21	120	0.075
58	0.17	121	0.073 y 0.16 respectivamente
59	0.23	122	0.043
60	0.21	123	0.17
61	0.14	124	4.7
62	0.12	125	1.0
63	2.3	126	0.15

**Ejemplo 2****Ensayo de inducción de hemoglobina fetal**

Se usaron para todos los estudios células hematopoyéticas CD34<sup>+</sup> de médula ósea crioconservadas obtenidas de donantes humanos adultos sanos. Se utilizó un sistema de cultivo libre de suero *ex vivo* de 21 días que consta de dos fases. En la fase de cultivo I (días de cultivo 1-7), las células CD34<sup>+</sup> se colocaron en medio que contenía medio completo StemPro-34 (L-glutamina, pen-strep y suplemento de nutrientes StemPro-34) (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementados con 50 ng/ml de SCF (HumanZyme, Chicago, IL), 50 ng/ml de ligando FLT3 (HumanZyme) y 10 ng/ml de IL-3 (HumanZyme). Durante la primera fase de cultivo (días 0-7), las células CD34<sup>+</sup> se diferencian en poblaciones de células progenitoras que incluyen eritroblastos. Despues de 7 días, las células se transfirieron a medio suplementado con eritropoyetina (EPO; Stemcell) (fase 2; días de cultivo 7-21) que consta de lo siguiente: medio completo StemPro-34, 4 U/ml de EPO, mifepristona 3 µM (Sigma Aldrich, St. Louis, MO), 10 µg/ml de insulina (Sigma Aldrich), 3 U/ml de heparina (Sigma Aldrich) y 0.8 mg/ml de holo transferrina (Sigma Aldrich). Los Compuestos se añaden durante la fase 2; días 7-21 para evaluar la producción de hemoglobina fetal (véase Blood. 30 de julio de 2015; 126(5): 665-72. La inhibición de la metiltransferasa G9a estimula la producción de hemoglobina fetal al facilitar la formación del bucle de LCR/γ-globina).

Los niveles de expresión de los genes de globina α, β y γ se evalúan mediante análisis PCR cuantitativos. Los niveles de proteína HbF se evalúan mediante el kit de cuantificación del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) de hemoglobina F humana (Bethyl Laboratory, Montgomery, TX, EE. UU.). Los porcentajes de células que expresan HbF se evalúan mediante análisis de citometría de flujo. En resumen, se prepararon muestras de ARN y se sintetizó ADN complementario, según las instrucciones del fabricante (Qiagen, Alemania). El análisis qRT-PCR de los genes de la globina humana se realizó con el TaqMan Gene Expression Master.

**Ejemplos de formulación**

Las siguientes son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente divulgación.

**25 Formulación de comprimidos**

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se prensan en comprimidos ranurados individuales.

Ingrediente	Cantidad por comprimido mg
compuesto de esta divulgación	400
almidón de maíz	50
croscarmelosa de sodio	25
lactosa	120
estearato de magnesio	5

**Formulación de cápsulas****30 Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se cargan en una cápsula de gelatina de cubierta dura.**

Ingrediente	Cantidad por cápsula mg
compuesto de esta divulgación	200
lactosa deshidratada	148
estearato de magnesio	2

**Formulación inyectable**

Compuesto de la divulgación (p. ej., compuesto 1) en HPMC al 2 %, Tween 80 al 1 % en agua DI, pH 2.2 con MSA, cantidad suficiente hasta por lo menos 20 mg/ml.

**35 Composición para inhalación**

Para preparar una composición farmacéutica para administración por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto divulgado en el presente documento con 50 mg de ácido cítrico anhídrido y 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9 %. La mezcla se incorpora a una unidad de administración por inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuada para la administración por inhalación.

Composición de gel tópico

Para preparar una composición de gel tópico farmacéutico, se mezclan 100 mg de un compuesto divulgado en el presente documento con 1.75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol purificado USP. A continuación, la mezcla de gel resultante se incorpora en recipientes, tal como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

5 Composición de la solución oftálmica

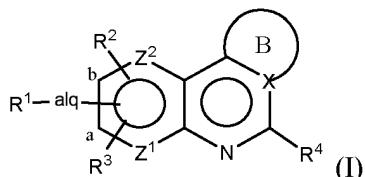
Para preparar una composición de solución oftálmica farmacéutica, se mezclan 100 mg de un compuesto divulgado en el presente documento con 0.9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtra usando un filtro de 0.2 micras. La solución isotónica resultante se incorpora luego en unidades de administración oftálmica, tales como envases de gotas para los ojos, que son adecuados para la administración oftálmica.

10 Solución nasal en aerosol

Para preparar una solución farmacéutica de aerosol nasal, se mezclan 10 g de un compuesto divulgado en el presente documento con 30 ml de una solución tampón de fosfato 0.05 M (pH 4.4). La solución se coloca en un administrador nasal diseñado para administrar 100 µL de aerosol por cada aplicación.

## REIVINDICACIONES

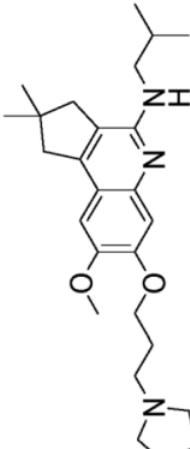
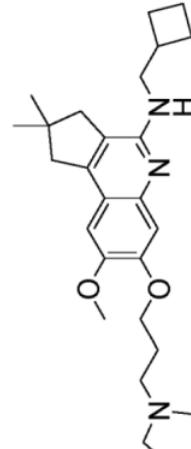
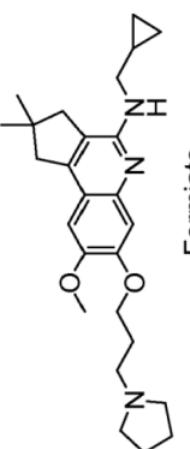
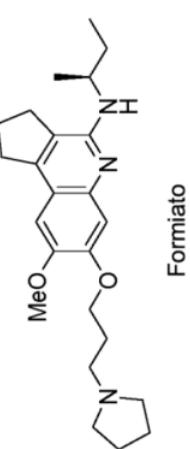
1. Un compuesto de fórmula (I):

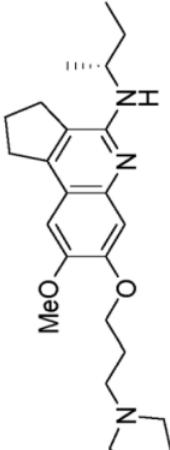
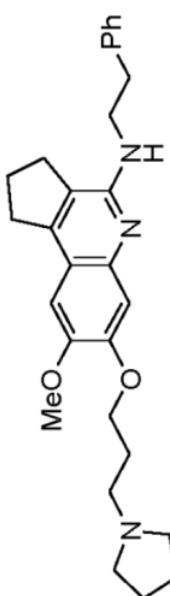
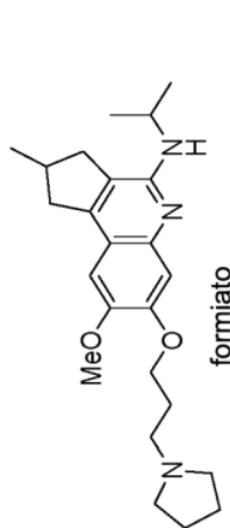
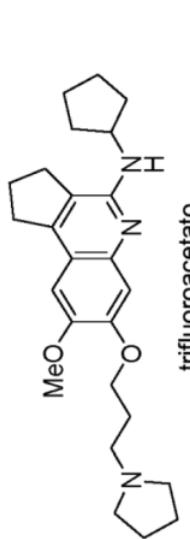
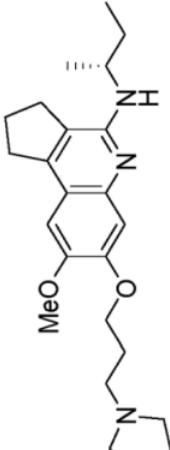
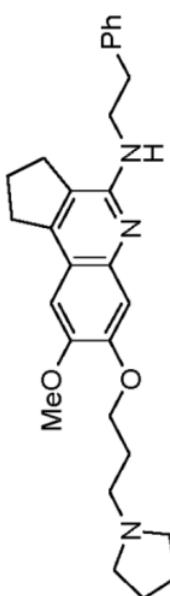
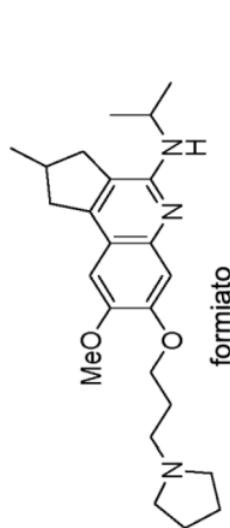
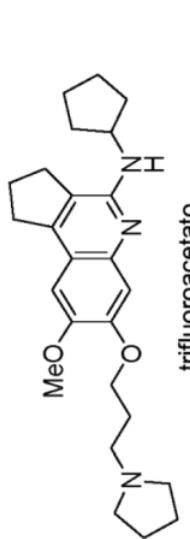


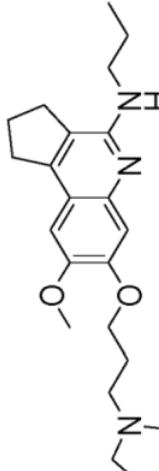
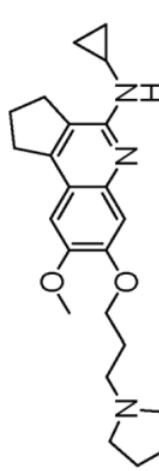
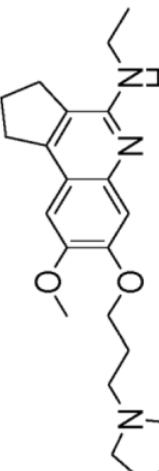
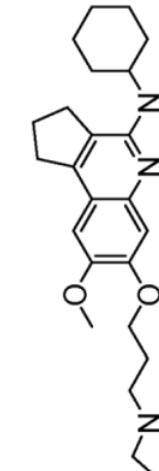
en el que:

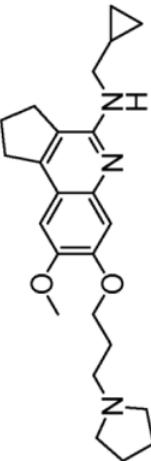
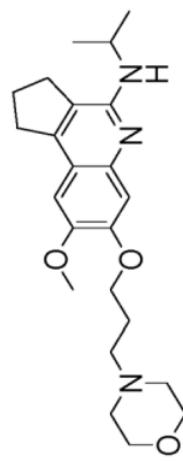
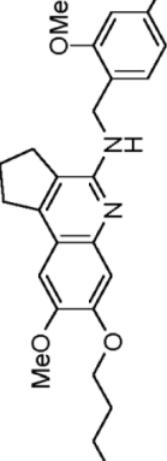
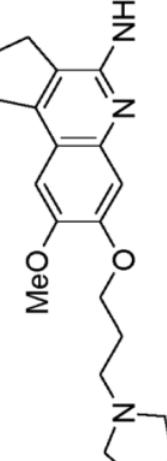
- 5 Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son independientemente C (cuando R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> están unidos a ellos), CH o N;  
alq es alqueno en el que uno o dos átomos de carbono de la cadena de alqueno están opcionalmente reemplazados por NR, O, S o SO<sub>2</sub> (en el que R es hidrógeno o alquilo), y la cadena de alqueno está sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi y alcoxi, y en el que -alq-R<sup>1</sup> está unido al carbono (a) o (b);
- 10 10 en el que alq en -(alq)-R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-\*, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-\*, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-\*, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-\*, \*-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)-\*, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-\*, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-\*, -OCH<sub>2</sub>CH(F)CH<sub>2</sub>-\*, -OCH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-\*, o -OCH<sub>2</sub>CH(OCF<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-\*, en los que \* indica el punto de unión a -R<sup>1</sup>;
- 15 R<sup>1</sup> es -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo o haloalcoxialquilo), heterociclico no sustituido, heterociclico sustituido con 1, 2 o 3 de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo, alquilcarbonilo y haloalquilcarbonilo, o espiroheterocicloamino en el que un átomo de nitrógeno del espiroheterocicloamino está unido a alq;
- 20 R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi o ciano;
- 25 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, halo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino o ciano;
- 30 R<sup>4</sup> es alquilo (opcionalmente sustituido con uno a nueve deuterio), o NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> (en el que R<sup>e</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>f</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilo deuterado, alquiltrualquilo, acilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, alcoxicanilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicliclalquilo), en el que el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclico solos o como parte del cicloalquilalquilo, el aralquilo, el heteroaralquilo y el heterocicliclalquilo en R<sup>f</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 de R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup>, en el que R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo, ciano, carboxi, alcoxicanil y haloalcoxi; y en el que el alqueno del aralquilo, el heteroaralquilo, el heterocicliclalquilo y el cicloalquilalquilo en R<sup>f</sup> está opcionalmente sustituido con uno a nueve deuterios;
- 35 X es carbono o nitrógeno; y el anillo B es fenilo, cicloalquilo de 5 o 6 miembros, espirocicloalquilo, espiroheterocicloamino o heterociclico saturado de 5, 6 o 7 miembros, en el que cada uno del anillo o anillos de anillo B no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3 o 4 de R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> en el que R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 40 35 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el anillo B es cicloalquilo de 5 o 6 miembros no sustituido o cicloalquilo de 5 o 6 miembros sustituido con 1, 2, 3 o 4 de R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> en los que R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi.
- 45 40 3. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el anillo B es un heterociclico saturado de 5, 6 o 7 miembros no sustituido o un heterociclico saturado de 5, 6 o 7 miembros sustituido con 1, 2, 3 o 4 de R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> en los que R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi.
- 50 45 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son independientemente C o CH.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que -alq-R<sup>1</sup> está unido al carbono (a) y R<sup>2</sup> está unido al carbono (b).
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>1</sup> es -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> es amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>1</sup> es un heterociclico no sustituido o un heterociclico sustituido con 1, 2 o 3 de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi y halo.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>2</sup> es alquilo, halo o alcoxi.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> es alquilo, preferiblemente metilo.
- 5 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> es NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> (en el que R<sup>e</sup> es hidrógeno o alquilo, y R<sup>f</sup> es hidrógeno, alquilo, acilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterociclilalquilo), en el que el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclico solos o como parte del cicloalquilalquilo, el aralquilo, el heteroaralquilo y el heterociclilalquilo en R<sup>f</sup> están sin sustituir o están sustituidos con 1, 2 o 3 de R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup>, en el que R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo, ciano, carboxi, alcoxcarbonilo y haloalcoxi.
- 10 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> es NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> (en el que R<sup>e</sup> es hidrógeno o alquilo, y R<sup>f</sup> es alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterociclilalquilo), en el que el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclico solos o como parte del cicloalquilalquilo, el aralquilo, el heteroaralquilo y el heterociclilalquilo en R<sup>f</sup> no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2 o 3 de R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> en el que R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo, ciano, carboxi, alcoxcarbonilo y haloalcoxi.
- 15 12. El compuesto de la reivindicación 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> es -NH-alquilo o -N(alquil)-alquilo, preferiblemente R<sup>4</sup> es -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-n-propilo, -NH-isopropilo, -N(metil) (isopropilo), -NH-n-butilo, -NH-isobutilo, -NH-tert-butilo, -NH-\*CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (en el que \*C es (R) o (S)), o NH-pentilo (todos los isómeros), más preferiblemente NH-metilo, -NH-etilo, -NH-n-propilo o -NH-isopropilo.
- 20 13. El compuesto de la reivindicación 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> es -NR<sup>e</sup>-cicloalquilo, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 de R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo y haloalcoxi, preferiblemente R<sup>4</sup> es -NH-ciclopropilo, -NH(1-metilciclopropilo), -NH(1-cianociclopropilo), -NH(2-cianociclopropilo), -NH-ciclobutilo, -NH(3-hidroxiciclobutilo), -NH-ciclopentilo, -N(metil)(ciclopentilo), -NH-ciclohexilo, -NH-(3-fluorociclobutilo), -NH-(3,3-difluorociclobutilo) o -NH-(3,3-dimetilciclobutilo), más preferiblemente -NH-ciclopropilo, -NH-ciclopentilo o -NH-ciclohexilo.
- 25 30 14. El compuesto de la reivindicación 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> es -NH-heterociclico, en el que el heterociclico no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 de R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> en el que R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi, preferiblemente R<sup>4</sup> es -NH-piperidin-4-ilo, -NH-tetrahidropiran-4-ilo, -NH-oxetan-3-ilo, -NH-tetrahidofuran-3-ilo, -NH-(2,6-dimetiltetrahidropiran-4-ilo) o -NH-(1-alquilpiperidin-4-ilo).
- 35 40 15. El compuesto de la reivindicación 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> es -NH-cicloalquilalquilo, en el que el cicloalquilo del cicloalquilalquilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 de R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> en el que R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi, preferiblemente R<sup>4</sup> es -NH-CH<sub>2</sub>-cicloalquilo, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 de R<sup>g</sup> o R<sup>h</sup> en el que R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi, más preferiblemente R<sup>4</sup> es -NH-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, -NH-\*CH(CH<sub>3</sub>)ciclopropilo (en el que \*C es (R) o (S)), -NH-CH<sub>2</sub>-ciclobutilo, -NH-\*CH(CH<sub>3</sub>)ciclobutilo (en el que \*C es (R) o (S)), -NH-CH<sub>2</sub>-ciclopentilo, -NH-CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, -NH-CH<sub>2</sub>-(3-fluorociclobutilo), -NH-CH<sub>2</sub>-(3,3-difluorociclobutilo), -NH-CH<sub>2</sub>-(3,3-dimetilciclobutilo), -NH-CH<sub>2</sub>-(1-metilciclopropilo), -NH-CH<sub>2</sub>-(1-metilciclobutilo), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-ciclopropilo, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-ciclopentilo o -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-ciclohexilo, incluso más preferentemente -NH-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo o -NH-CH<sub>2</sub>-ciclobutilo.
- 45 16. El compuesto de la reivindicación 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>4</sup> es -NH-(hidroxialquilo) o -NH-(alcoxialquilo), preferiblemente R<sup>4</sup> es -NH-(2-hidroxietilo), -NH-(2-hidroxibutilo), -NH-(2-hidroxi-2-metilpropilo), -NH-(2-metoxietilo), -NH-(2-metoxipropilo), -NH-(2-metoxi-2-metilpropilo), o -NH-(2-metoxibutilo).
- 50 17. El compuesto de la reivindicación 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> es -NH-heterociclilalquilo, en el que el heterociclico del heterociclilalquilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 de R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> en el que R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi, preferiblemente R<sup>4</sup> es -NH-CH<sub>2</sub>-oxetan-3-ilo, -NH-CH<sub>2</sub>-piperidin-4-ilo, -NH-CH<sub>2</sub>-tetrahidropiran-4-ilo, -NH-CH<sub>2</sub>-tetrahidofuran-3-ilo, -NH-CH<sub>2</sub>-(1-alquilpiperidin-4-ilo), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-oxetan-3-ilo, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-piperidin-4-ilo, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-tetrahidropiran-4-ilo, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-tetrahidofuran-3-ilo, o -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(1-alquilpiperidin-4-ilo).
- 55 18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno.
19. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre

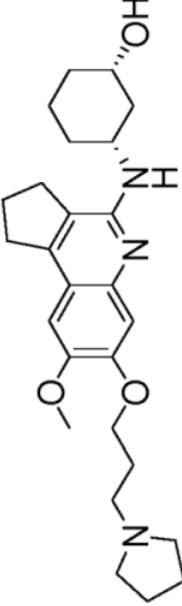
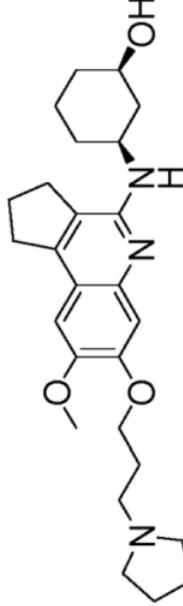
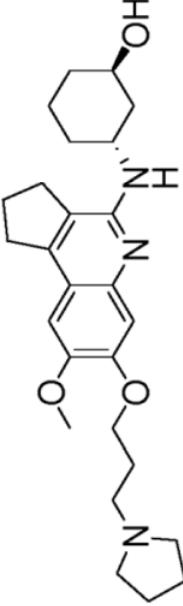
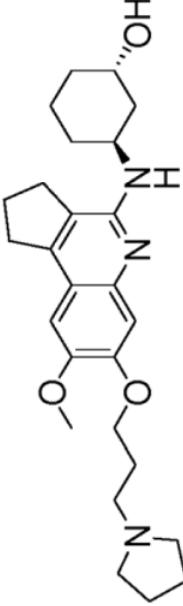
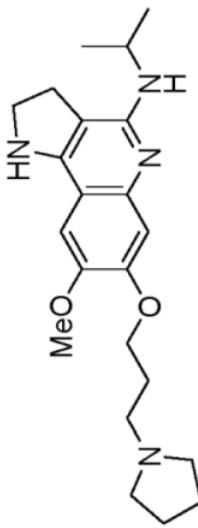
1	95		Formiato ,
2	96		Formiato ,
3	97		Formiato ,
4	99		Formiato ,

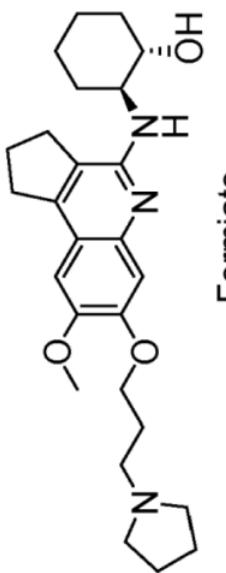
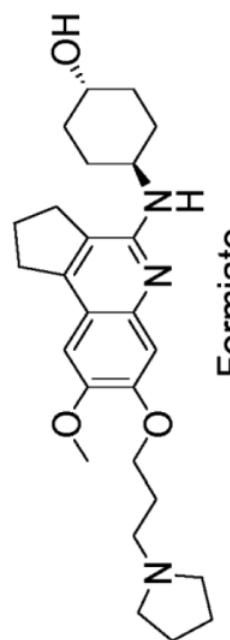
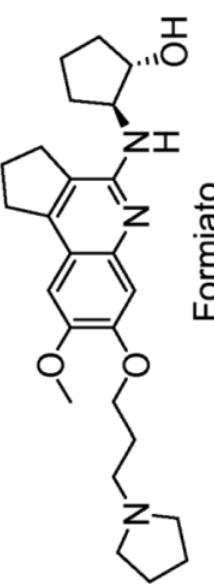
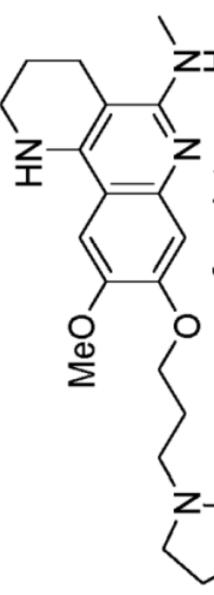
5		100	
6		101	trifluoroacetato ,
7		102	formato ,
8		103	trifluoroacetato ,
			Formiato ,
			Formiato ,
			HCl ,
			

9	104		Ácido trifluoroacético ,
11	105		Ácido trifluoroacético ,
12	106		Ácido trifluoroacético ,
13	107		Ácido trifluoroacético ,
			formiato ,

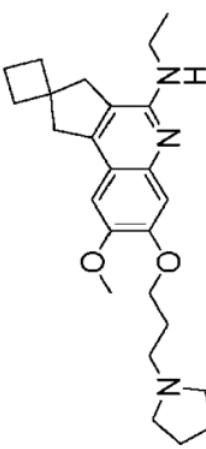
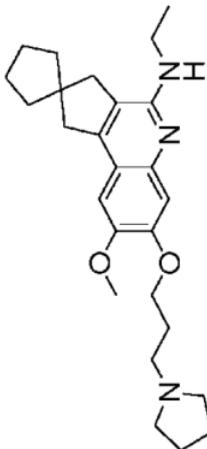
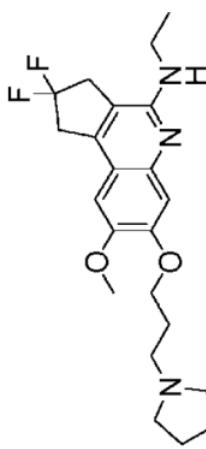
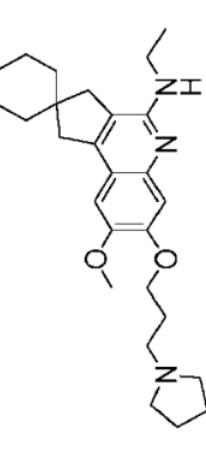
14	108		Ácido trifluoroacético ,
15	112		Trifluoroacetato ,
16	115		Formiato ,
17	116		Formiato ,

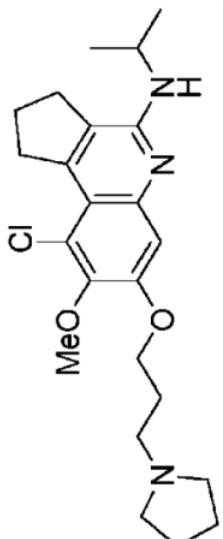
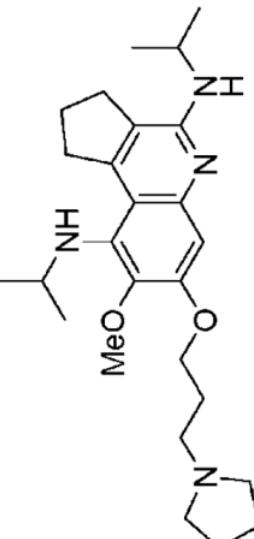
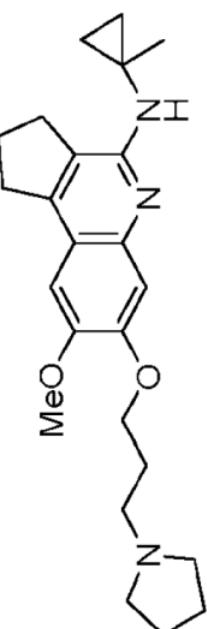
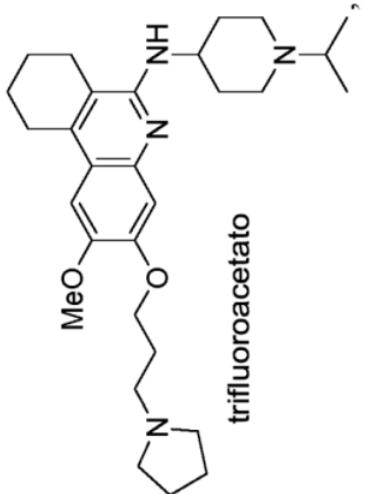
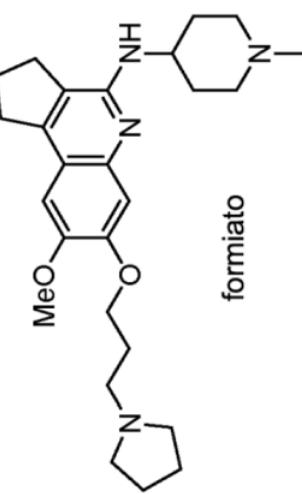
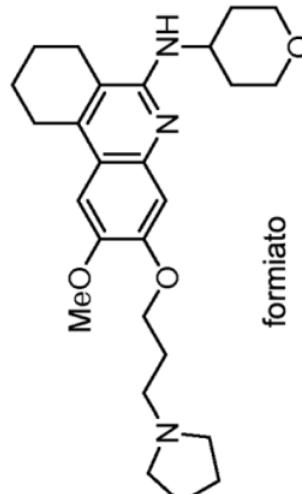
18		formiato ,
19		formiato ,
20		formiato ,
22		trifluoroacetato ,
117		Formiato ,
118		Formiato ,
119		Formiato ,
120		Formiato ,

121		  <p>(1:1 mezcla como sal de formiato)</p>	  <p>(1:1 mezcla como sal de formiato)</p>
23		 <p>trifluoroacetato ,</p>	

24	122		
25	123		
26	124		
			

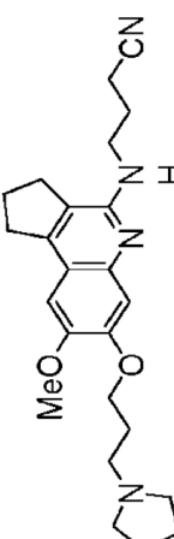
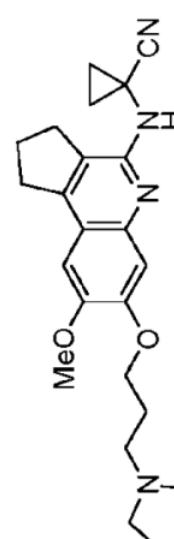
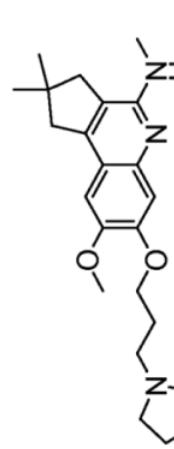
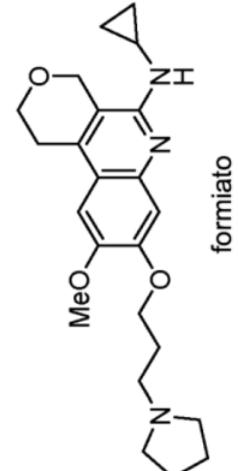
<p>27</p>	<p>125</p>	<p>1:1 mezcla en forma de sal de formiato</p>	<p>126</p>	<p>134</p>

30	135		
31	136		
33	137		
34	138		
		<b>formiato</b>	
		<b>trifluoroacetato</b>	

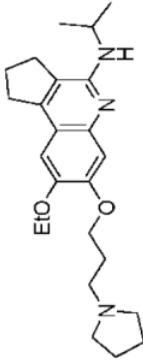
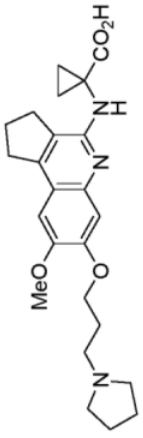
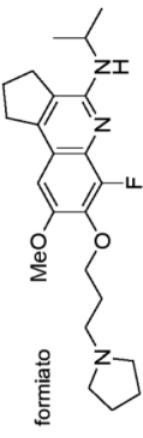
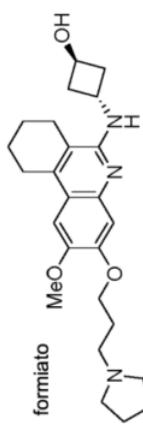
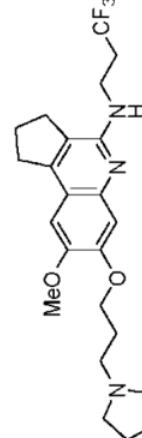
 <p>39</p>	 <p>139</p>	 <p>140</p>
 <p>trifluoroacetato</p> <p>41</p>	 <p>formiato</p> <p>40</p>	 <p>formiato</p> <p>42</p>

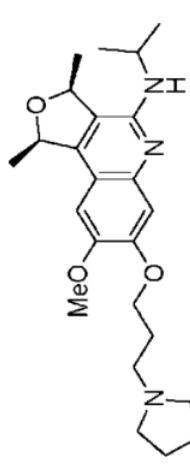
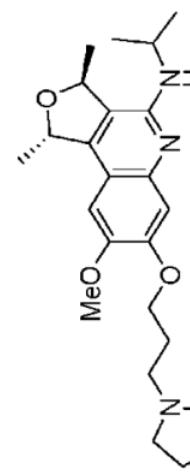
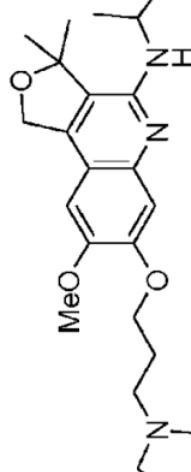
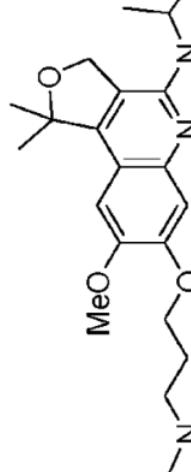
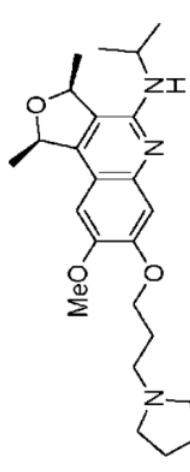
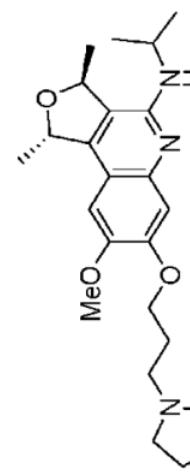
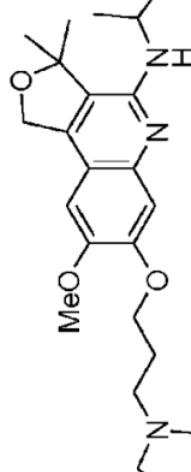
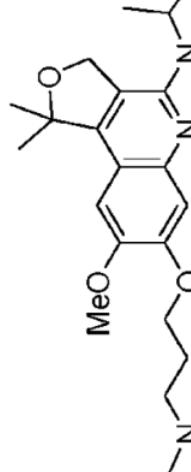
43		150
44		151
45		152
46		153

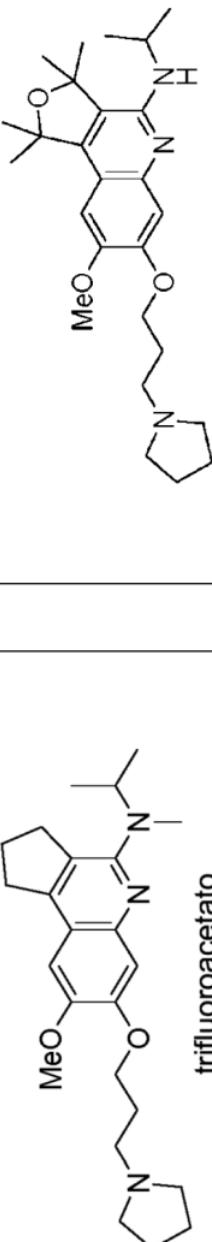
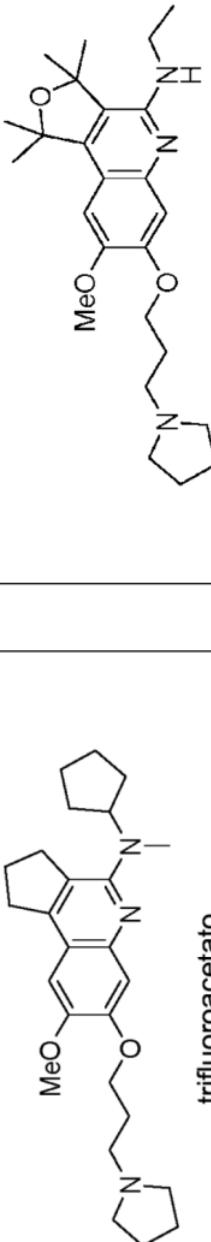
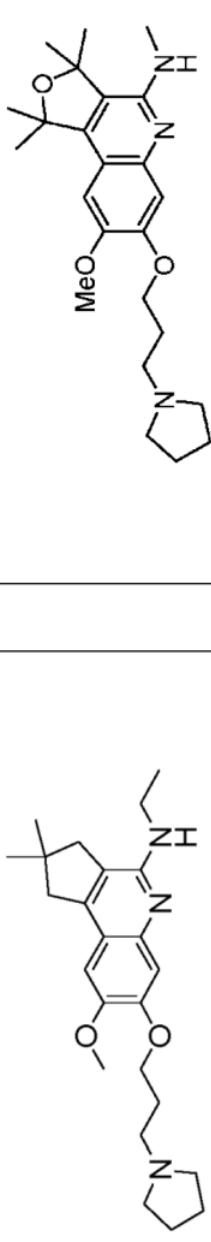
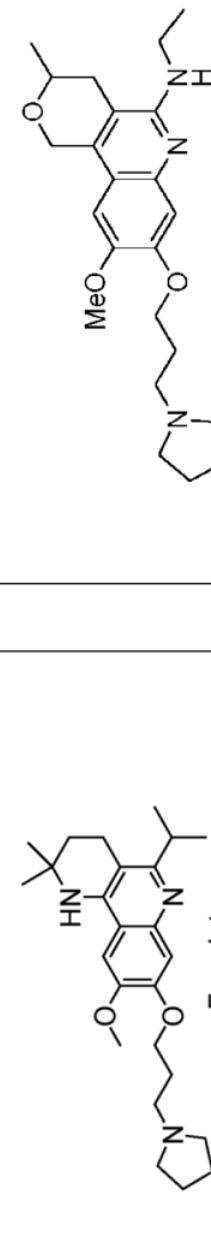
47	154	
48	155	
49	156	
50	157	
51	158	

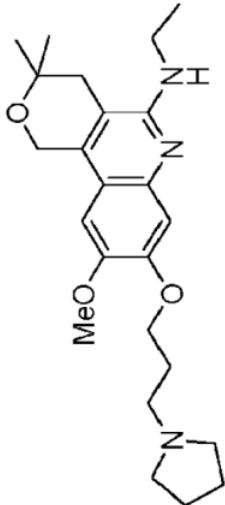
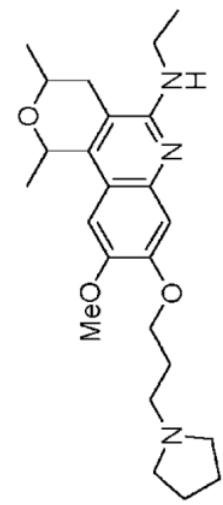
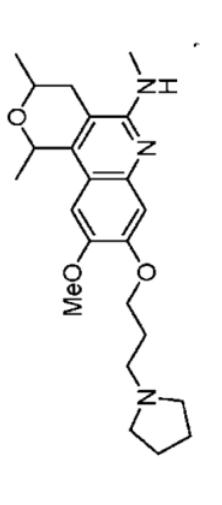
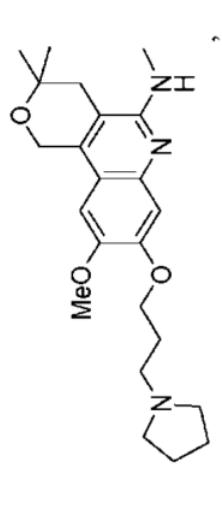
159		,	
53		,	
54		,	
55		,	

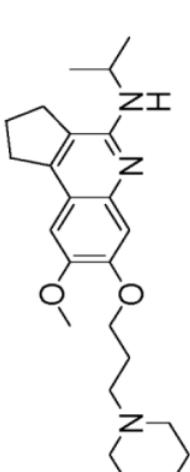
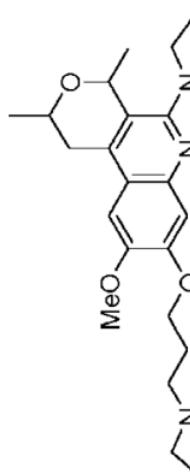
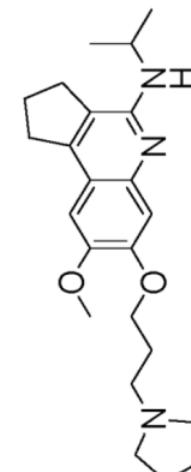
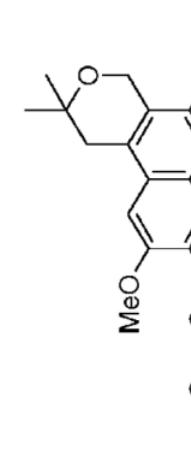
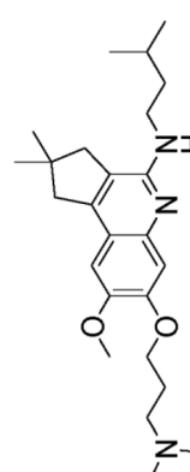
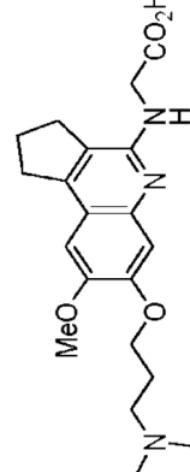
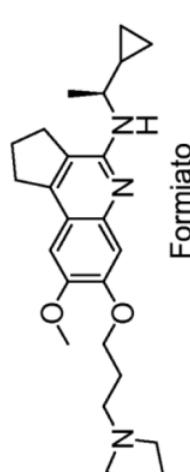
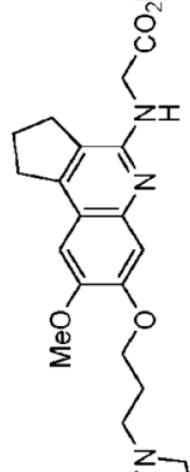
57		163		,
58	formiato	164		,
59	formiato	165		,
60	formiato	167		,
61	formiato	168		,

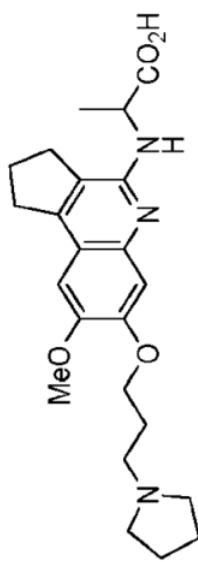
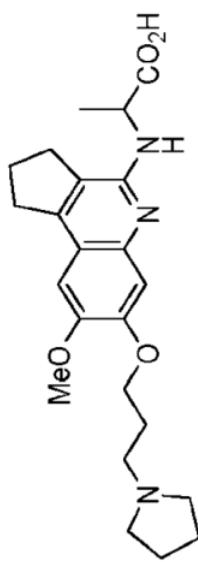
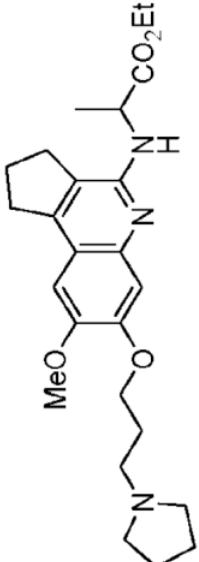
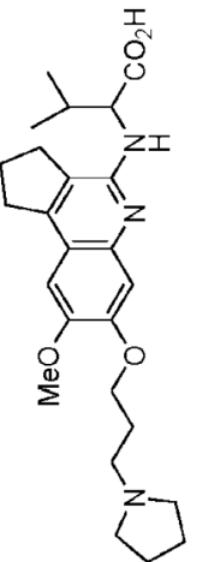
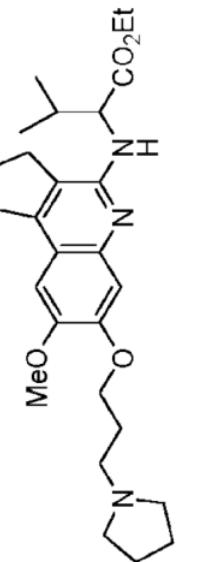
62		169
63		170
64		171
65		172
66		173

67		formiato ,	
68		trifluoroacetato ,	
69		trifluoroacetato ,	
71		formiato ,	
174		,	
175		,	
176		,	
177		,	

72		178
73		179
74		180
77		181

78	182		
81	183		
82	184		
84	185		

85			186	
86		187		
87		188		
88		189		

89		
90		,
91		,
92		,
93		,
	<b>Formiato</b>	,

94			194		y,
			195		,

o un compuesto original de cualquiera de las sales mostradas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto original.

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de inhibir G9a para tratar un cáncer o una enfermedad autoinmune o inflamatoria.

22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 20 para su uso en un método para mejorar y/o tratar una hemoglobinopatía, en el que la hemoglobinopatía es la enfermedad de células falciformes o beta-talasemia.

10 23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 20, para usar en un método para mejorar y/o tratar un cáncer, en el que el cáncer se selecciona de: un cáncer colorrectal, un cáncer de osteosarcoma, una leucemia linfoblástica aguda (ALL); una leucemia mieloide aguda (AML); un carcinoma adrenocortical, un sarcoma de Kaposi (sarcoma de tejido blando); un linfoma relacionado con el SIDA (linfoma); un linfoma primario del SNC; un cáncer anal; un tumor

15 carcinoide gastrointestinal; un astrocitoma; un tumor teratoide/rabdoide atípico; un carcinoma de células basales de la piel; un cáncer de las vías biliares; un cáncer de vejiga; un cáncer de hueso (incluye sarcoma de Ewing y osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno); un tumor cerebral; un cáncer de mama; un tumor bronquial, un linfoma de Burkitt; un tumor cardíaco; un tumor embrionario (cáncer cerebral); un tumor de células germinales (cáncer cerebral); un linfoma

20 primario del SNC; un cáncer de cuello uterino; un colangiocarcinoma; un cordoma; una leucemia linfocítica crónica (CLL); una leucemia mielógena crónica (CML); una neoplasia mieloproliferativa crónica; un craneofaringioma (cáncer cerebral); un linfoma cutáneo de células T; un carcinoma ductal *in situ* (DCIS); un cáncer endometrial (cáncer uterino); un ependimoma (cáncer cerebral); un cáncer de esófago; un estesioneuroblastoma; un sarcoma de Ewing (cáncer de hueso); tumor extracraneal de células germinales; tumor celular extragonadal de células germinales; cáncer de ojo; melanoma intraocular; un retinoblastoma; un cáncer de trompa de Falopio; un histiocitoma fibroso de hueso; un cáncer

25 de vesícula biliar; un tumor del estroma gastrointestinal gástrico (estómago) (GIST) (sarcoma de tejido blando); un tumor de células germinales del SNC (cáncer cerebral); un tumor extracraneal de células germinales; un tumor extragonadal de células germinales; un tumor de células germinales de ovario; un cáncer testicular; una enfermedad trofoblástica gestacional; una leucemia de células pilosas; un cáncer de cabeza y cuello; un cáncer hepatocelular (hígado); una histiocitosis, una célula de Langerhans; linfoma de Hodgkin; un cáncer de hipofaringe (cáncer de cabeza

30 y cuello); un melanoma intraocular; un tumor de células de los islotes; un tumor neuroendocrino pancreático; un cáncer de riñón (células renales); una histiocitosis de células de Langerhans; un cáncer de laringe (cáncer de cabeza y cuello); una leucemia; un cáncer de labio y cavidad oral (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de pulmón (células no pequeñas y células pequeñas); un linfoma; un cáncer de mama masculino; un melanoma; un carcinoma de células de Merkel (cáncer de piel); un mesotelioma; un mesotelioma maligno; un cáncer metastásico escamoso de cuello con primario

35 oculto (cáncer de cabeza y cuello); un carcinoma del tracto de la línea media que involucra al gen NUT; un cáncer de boca (cáncer de cabeza y cuello); síndromes múltiples de neoplasia endocrina; mieloma múltiple/neoplasias de células plasmáticas; una micosis fungoide (linfoma); un síndrome mielodisplásico, una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa; un cáncer de cavidad nasal y seno paranasal (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer

40 de nasofaringe (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de nasofaringe - neuroblastoma; un linfoma no Hodgkin; un cáncer oral; cáncer de labio y cavidad oral y cáncer orofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de ovario; un cáncer de páncreas; una papilomatosis; un paraganglioma; un cáncer de seno paranasal y cavidad nasal (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de paratiroides; un cáncer de pene; a cáncer de faringe (cáncer de cabeza y cuello); un feocromocitoma; un tumor pituitario; un blastoma pleuropulmonar; un linfoma primario del SNC; un cáncer peritoneal primario; un cáncer de próstata; un cáncer rectal; un rhabdomiosarcoma (sarcoma de tejido blando); un cáncer de

45 glándulas salivales (cáncer de cabeza y cuello); un tumor de glándulas salivales; a tumor vascular (sarcoma de tejido blando); un sarcoma uterino; un síndrome de Sezary (linfoma); un cáncer de intestino delgado; un carcinoma de células escamosas; un cáncer de piel; un cáncer escamoso de cuello con primario oculto, metastásico (cáncer de cabeza y cuello); un linfoma cutáneo de células T; un cáncer de garganta (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer nasofaríngeo;

50 un cáncer orofaríngeo; un cáncer de hipofaringe; un timoma y un carcinoma tímico; a cáncer de tiroides; un cáncer de uretra; un cáncer vaginal; un tumor vascular (sarcoma de tejido blando); un cáncer de vulva; un síndrome mielodisplásico (MDS); y un tumor de Wilms.

24. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 20, para usar en un método para mejorar y/o tratar una enfermedad autoinmune o inflamatoria, en el que la enfermedad autoinmune o inflamatoria se selecciona entre: artritis,

55 aterosclerosis, esclerosis múltiple, miastenia grave, enfermedad de Crohn, enfermedad de injerto contra huésped, psoriasis, colitis granulomatosa, colitis linfocitaria, colitis colágena, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, trastornos ampollares subepidérmicos, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjogren, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, vasculitis por síndrome de fatiga crónica y esclerosis sistémica.