

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



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

51 Int. Cl.:

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

- 5 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

- 10 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 eucromática 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].
- 25 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 Casciello 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 sobreexpresado 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.
- 40 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.
- 55 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.

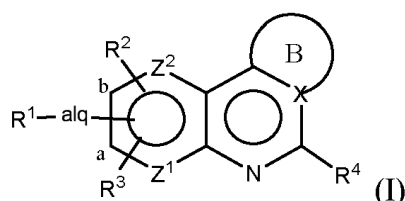
Chen Wei-Lin et al. "Discovery, design and synthesis of 6H-anthra[1,9-cd]isoxazole-6-one scaffold as G9a inhibitor through a combination of shape-based virtual screening and structure-based molecular modification", Bioorganic &

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;

alq es alquileo en el que uno o dos átomos de carbono de la cadena de alquileo están opcionalmente reemplazados por NR, O, S o SO<sub>2</sub> (en el que R es hidrógeno o alquilo), y la cadena de alquileo 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);

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>;

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, hidroxi, alquilo, haloalquilo o haloalcoxi), heterociclilo no sustituido, heterociclilo 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, alquilalquilo, acilo, haloalquilo, hidroxi, alquilo, aminoalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo), en el que el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo solos o como parte del cicloalquilalquilo, el aralquilo, el heteroaralquilo y el heterociclilalquilo 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, alcoxycarbonilo y haloalcoxi, y en el que el alquileo del aralquilo, el heteroaralquilo, el heterociclilalquilo 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 heterociclilo 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.

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.

En un tercer 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 cardíaco; 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 estesioblastoma; 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; 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; 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 Casciella et al., Front. Immunol. 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. 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 Sjogren, 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.

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

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:

"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.

"Alquilenos" 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.

"Alquiltioalquilo" significa un radical -RSR' en el que R y R' son independientemente un alquilo como se definió anteriormente.

"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.

"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.

"Alquilcarbonilo" o "Acilo" significa un radical -COR donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo y similares.

"Alcoxycarbonilo" significa un radical -C(=O)OR en el que -R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo y similares.

"Alcoxycarbonilalquilo" significa alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con uno o dos grupos alcoxycarbonilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxycarboniletilo, etoxycarboniletilo, metoxycarbonilpropilo y similares.

"Ariilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 6 a 10 átomos por anillo, por ejemplo, fenilo o naftilo.

"Aralquilo" significa un radical -(alquilenos)-R en el que R es ariilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, fenetilo y similares.

"Aminoalquilo" significa un radical -(alquilenos)-NR'R" en el que R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo como se ha definido anteriormente.

"Alquilamino" significa un radical -NHR' en el que R' es alquilo como se definió anteriormente.

"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.

"Cicloalquilalquilo" significa un radical -(alquilenos)-R en el que R es cicloalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo y similares.

"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.

"Cianoalquilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con un grupo ciano.

"Carboxi" significa un grupo -C(=O)OH.

"Carboxialquilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con un grupo carboxi.

"Cicloalquenilo de 5 o 6 miembros" significa un radical hidrocarbonado cíclico de cinco o seis átomos de carbono que contiene un doble enlace.

"Alquilo deuterado" significa un radical alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con uno, dos o tres átomos de deuterio.

"Dialquilamino" significa un radical -NRR' en el que R y R' son alquilo como se definió anteriormente.

"Halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

"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.

"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.

"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.

"Haloalquilcarbonilo" significa un radical -COR en el que R es haloalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilcarbonilo, pentafluoroetilcarbonilo y similares.

"Hidroxialquilo" significa alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con uno o dos grupos hidroxilo como se definió anteriormente, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1,3-dihidroxipropilo y similares.

"Halocicloalquilo" 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.

"Heterociclilo" 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 heterociclilo pueden reemplazarse opcionalmente por un grupo -C(=O)-. Más específicamente, el término heterociclilo incluye, entre otros, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolino, piperazino, dihidropirranilo, tiomorfolino y similares. Cuando el anillo heterociclilo está insaturado, puede contener uno o dos dobles enlaces en el anillo, siempre que el anillo no sea aromático. Cuando el

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

5 "Heterociclalquilo" o "heterocicloalquilo" significa un radical -(alquileo)-R en el que R es un anillo heterocíclico como se definió anteriormente, por ejemplo, tetrahydrofuranilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo y similares.

"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.

10 "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.

"Heteroaralquilo" significa un radical -(alquileo)-R en el que R es heteroarilo como se definió anteriormente, por ejemplo, piridinilmetilo 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.

20 "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)-.

"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").

25 "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").

30 Un experto en la técnica reconocerá que cuando el anillo B es cicloalquilo, heterocíclico o espirocicloalquilo, 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>.

35 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:

40 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

50 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.

55 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, heterociclilo 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.

- 5 "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 heterociclilo 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 heterociclilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo heterociclilo no está sustituido con alquilo.
- 10 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).
- 20

- 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/excipientes farmacéuticamente aceptable" como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.
- 25

- 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.
- 30

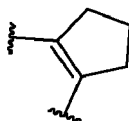
"Que se trata" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

- 35 (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 predispuesto 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.
- 40 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.

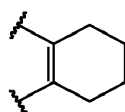
Realizaciones:

- 45 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>l</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> en los que R<sup>l</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxilo, 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>l</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y R<sup>m</sup> en el que R<sup>l</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.
- 50 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
- 55

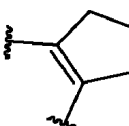
sustituido con 1, 2, 3, o 4 de  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  en el que  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 3, el anillo B es ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo sustituido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



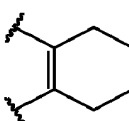
o



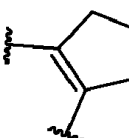
sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 de  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$ , en el que  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 3, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales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



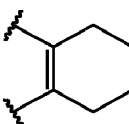
o



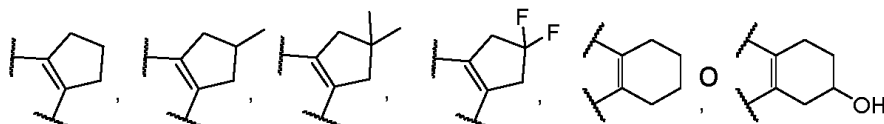
sin sustituir o sustituido con 1 o 2 de  $R^j$  y  $R^k$ , en el que  $R^j$  y  $R^k$  se seleccionan independientemente entre flúor, hidroxilo y metilo. Dentro de la realización 3, en otro grupo más de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es



o

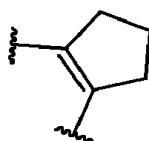


sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos metilo. Dentro de la realización 3, en otro grupo más de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es:

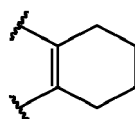




, preferiblemente,

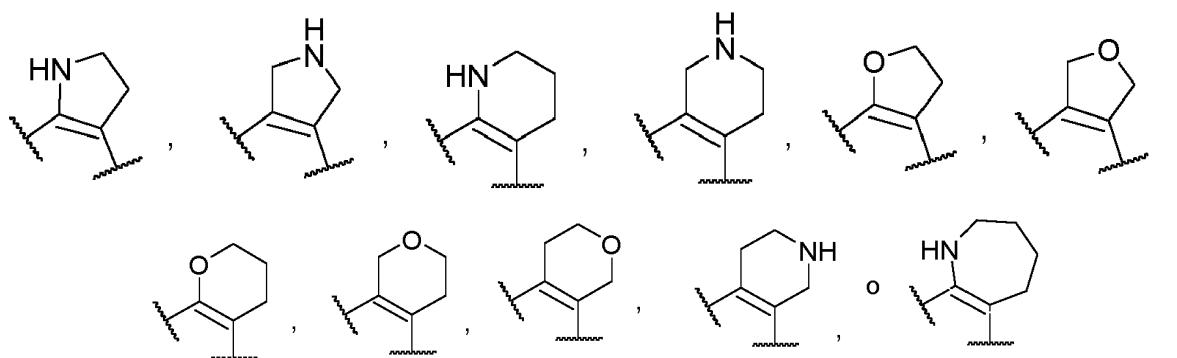


5 o

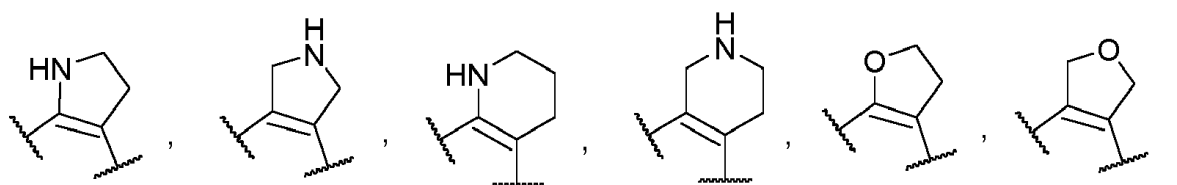


10 4. En la realización 4, los compuestos de la realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son aquellos en los que el anillo B es un heterociclilo saturado de 5, 6 o 7 miembros no sustituido o un heterociclilo saturado de 5, 6 o 7 miembros sustituido con 1, 2, 3 o 4 de  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  en el que  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxilo, 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:

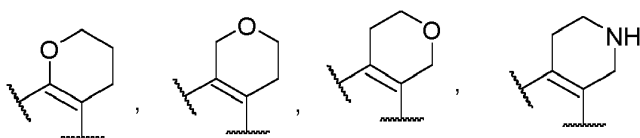
15



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, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 4, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo

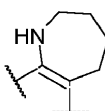


25 B es



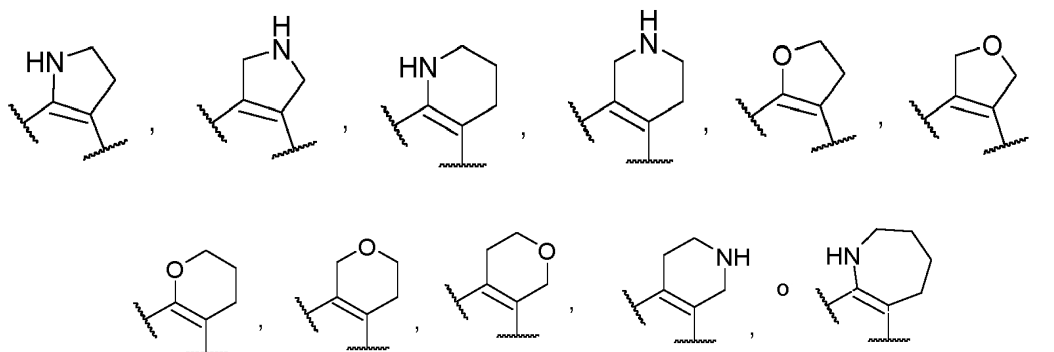
o

30



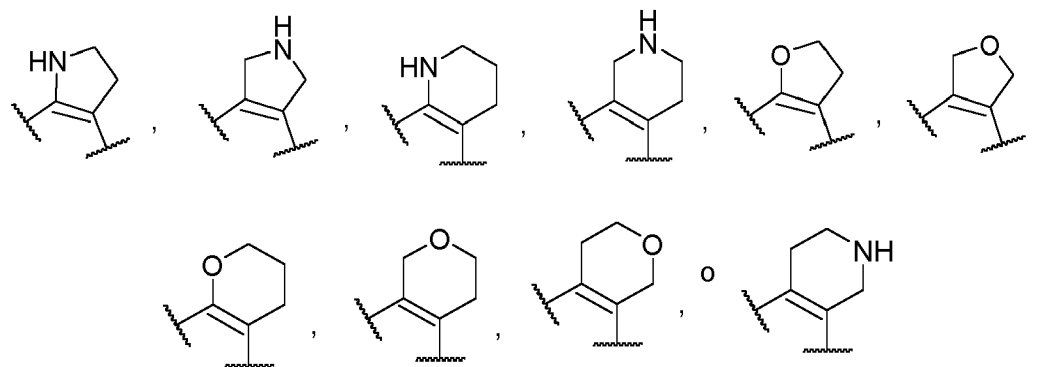
cada anillo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 de  $R^j$  y  $R^k$ , en el que  $R^j$  y  $R^k$  se seleccionan independientemente entre flúor, cloro, hidroxilo y metilo. Dentro de la realización 4, en otro grupo más de compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo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

5



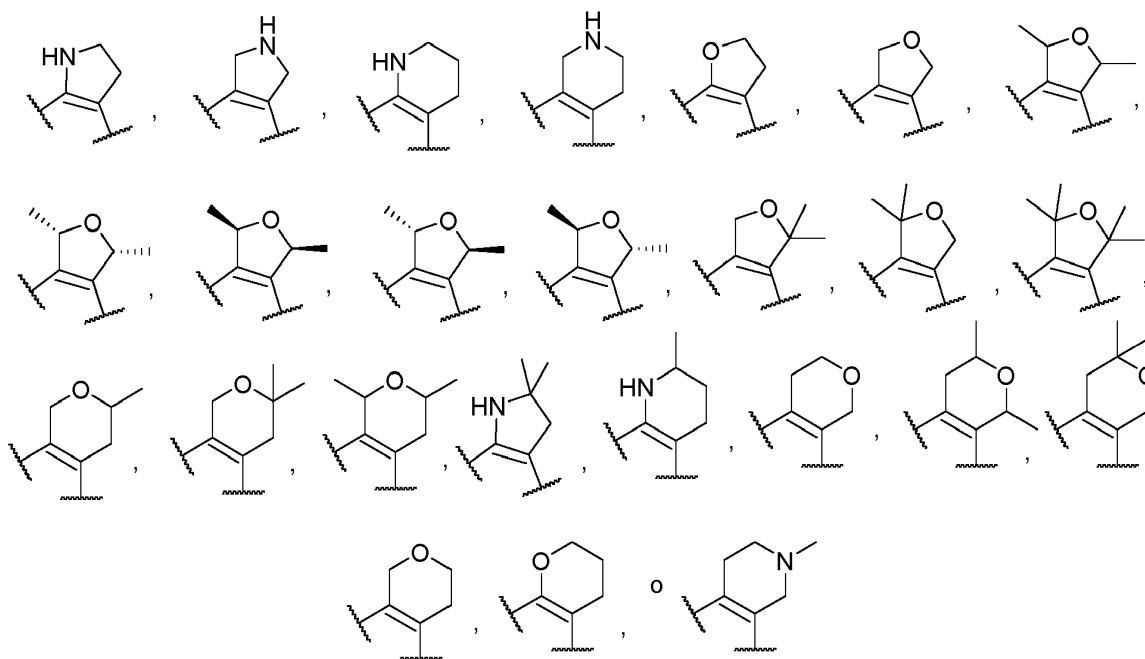
10 cada anillo no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos metilo. Dentro de la realización 4, en otro grupo más de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es:

15

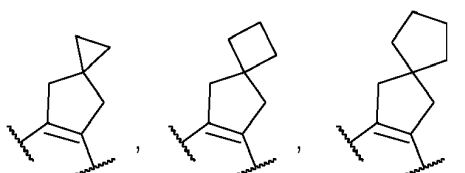


cada anillo no está sustituido o está sustituido con uno a cuatro grupos metilo. Dentro de la realización 4, en otro grupo más de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el anillo B es:

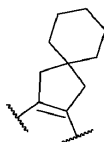
20



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  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  en el que  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxilo, 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  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  en el que  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxilo, 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:



o



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, hidroxilo, 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  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  en el que  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi.

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  $Z^1$  y  $Z^2$  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,  $Z^1$  y  $Z^2$  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,  $Z^1$  y  $Z^2$  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  $Z^1$  y  $Z^2$  están cada CH y -alq-R1 unidos al carbono (a) y R2 está unido al carbono (b) en la Fórmula (I).

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  $Z^1$  y  $Z^2$  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  $Z^1$  y  $Z^2$  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).

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  $-(CH_2)_2$ -,  $-(CH_2)_3$ -,  $-(CH_2)_4$ -,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2$ -,  $-O-(CH_2)_2$ -, o  $-O-(CH_2)_3$ -, preferiblemente alq es  $-O-(CH_2)_3$ -, en el que \* indica el punto de unión a -R1. Dentro de la realización 8, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R1 es -NR6R7 en el que -NR6R7 es amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino. Dentro de la realización 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R1 es un heterociclilo 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, R1 es heterociclilo sustituido con 1, 2 o 3 de Ra, Rb y Rc, en el que Ra, Rb y Rc son seleccionado independientemente entre alquilo, hidroxilo, alcoxi y halo. Preferiblemente, R1 es un heterociclilo saturado tal como azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo o tetrahidrofuranilo, y cada heterociclilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 de Ra y Rb en el que Ra y Rb se seleccionan independientemente entre metilo, hidroxilo, metoxi y flúor. Dentro de la realización 8, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, -alq-R1 es  $-O-(CH_2)_3$ -pirrolidin-1-ilo,  $-O-(CH_2)_3$ -piperidin-1-ilo, o  $-O-(CH_2)_3$ -morfolin-4-ilo en los que el pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo y morfolin-4-ilo de  $-O-(CH_2)_3$ -pirrolidin-1-ilo,  $-O-(CH_2)_3$ -piperidin-1-ilo y  $-O-(CH_2)_3$ -morfolin-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, hidroxilo, metoxi y flúor. Dentro de la realización 8, en otro grupo más de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, -alq-R1 es  $-O-(CH_2)_3$ -R1 en el que

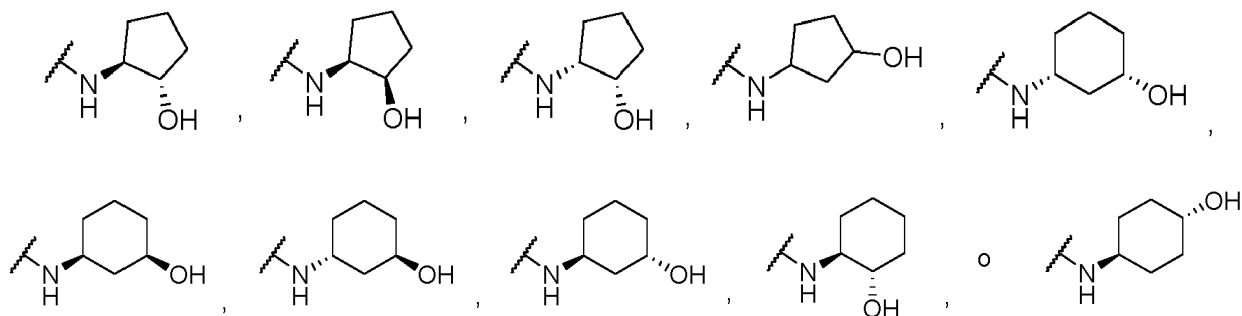
RI es pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-3-metilazetidin-1-ilo, 3-fluoroazetidinilo, 3-fluoropirrolidinilo, 3(R)-fluoropirrolidinilo, 3(S)-fluoropirrolidinilo o 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, preferiblemente pirrolidin-1-ilo. En la realización 8, los compuestos de una cualquiera 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

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, hidroxilo 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. 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.

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 NReR<sub>f</sub> (donde Re es hidrógeno o alquilo, y R<sub>f</sub> es hidrógeno, alquilo, alquilo deuterado, alquiloalquilo, acilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, alcocixarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo) donde el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo ya sea solos o como parte del cicloalquilalquilo, el aralquilo, el heteroaralquilo y el heterocicilalquilo en R<sub>f</sub> 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, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, ciano, carboxi, alcocixarbonilo y haloalcoxi. Dentro de la realización 11, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>4</sub> es NReR<sub>f</sub> (en el que Re es hidrógeno o alquilo, y R<sub>f</sub> es alquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, alcocixarbonilalquilo, alquilo deuterado, alquiloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo) en el que el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo solos o como parte del cicloalquilalquilo, el aralquilo, el heteroaralquilo y el heterocicilalquilo en R<sub>f</sub> 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, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, ciano, carboxi, alcocixarbonilo 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) 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<sub>2</sub>)-C(=O)OH. Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sub>4</sub> es -NRe-alcocixarbonilalquilo, preferiblemente R<sub>4</sub> es -NH-(CH<sub>2</sub>)-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 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-alquiloalquilo, 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> y R<sub>h</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxi, carboxicarbonilo, 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:

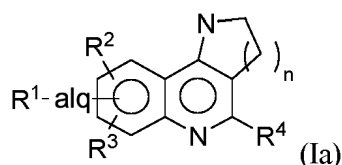


Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R4 es -NH-heterociclilo, en el que el heterociclilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 de Rg, Rh y Ri en el que Rg, Rh, y Ri se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxilo, 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, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi, preferiblemente R4 es -NH-CH2-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, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi, más preferiblemente R4 es -NH-CH2-ciclopropilo, -NH-CH(CH3)ciclopropilo (en el que \*C es (R) o (S)), -NH-CH2-ciclobutilo, -NH-CH(CH3)ciclobutilo en el que \*C es (R) o (S), -NH-CH2-ciclopentilo, -NH-CH2-ciclohexilo, -NH-CH2-(3-fluorociclobutilo), -NH-CH2-(3,3-difluorociclobutilo), -NH-CH2-(3,3-dimetilciclobutilo), -NH-CH2-(1-metilciclopropilo), -NH-CH2-(1-metilciclobutilo), -NH-(CH2)2-ciclopropilo, -NH-(CH2)2-ciclopentilo o -NH-(CH2)2-ciclohexilo, incluso más preferiblemente -NH-CH2-ciclopropilo o -NH-CH2-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-hidroximetilbutilo), -NH-(2-hidroximetilpropilo), -NH-(2-metoxietilo), -NH-(2-metoxipropilo), -NH-(2-metoximetilpropilo) o -NH-(2-metoxibutilo). Dentro de la realización 11, en otro grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R4 es -NH-heterocicilalquilo, en el que el heterociclilo del heterocicilalquilo 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, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi, preferiblemente R4 es -NH-CH2-oxetan-3-ilo, -NH-CH2-piperidin-4-ilo, -NH-CH2-tetrahidropiran-4-ilo, -NH-CH2-tetrahidrofuran-3-ilo, -NH-CH2-(1-alquilpiperidin-4-ilo), -NH-(CH2)2-oxetan-3-ilo, -NH-(CH2)2-piperidin-4-ilo, -NH-(CH2)2-tetrahidropiran-4-ilo, -NH-(CH2)2-tetrahidrofuran-3-ilo o -NH-(CH2)2-(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, hidroxilo, 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-aralquilo sin sustituir o sustituido con 1 o 2 de Rg y Rh, en el que Rg y Rh se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxilo, 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-CH2-ciclopropilo, -NH-CH2-ciclobutilo, -NH-CH2-ciclopentilo, -NH-CH2-ciclohexilo, -NH-CH2-(3-fluorociclobutilo), -NH-CH2-(3,3-difluorociclobutilo), -NH-CH2-(3,3-dimetilciclobutilo), -NH-CH2-(1-metilciclopropilo), -NH-CH2-(1-metilciclobutilo), -NH-(CH2)2-ciclopropilo, -NH-(CH2)2-ciclopentilo, -NH-(CH2)2-ciclohexilo, -NH-(2-hidroxietilo), -NH-(2-hidroxibutilo), -NH-(2-hidroximetilbutilo), -NH-(2-metoxietilo), -NH-(2-metoximetilbutilo), -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.

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.

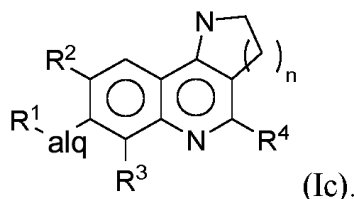
13. En la realización 13, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1 a 12 y los grupos contenidos en los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, son aquellos en los que X es carbono o nitrógeno. Dentro de la realización 13, en un grupo de compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente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

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:

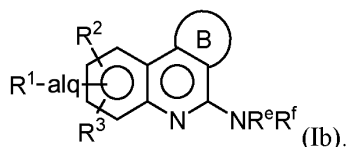


en la que: n es 1, 2 o 3; y R1, R2, R3 y R4 son como se definen en este documento, por ejemplo, en la realización 1. Dentro de la realización 14, alq es -OCH2CH2CH2-\*, en la que \* indica el punto de unión a R1. Dentro de la realización 14, R1 es heterociclilo, preferiblemente un heterociclilo de 5 miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, pirrolidina).

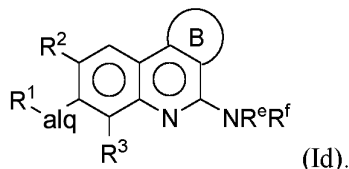
Dentro de la realización 14, R2 es un alcoxi C<sub>1-4</sub> no sustituido, preferiblemente metoxi. Dentro de la realización 14, R3 es H. Dentro de la realización 14, la fórmula (la), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tiene la estructura de la fórmula (lc), o una de sus sales farmacéuticamente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



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



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 heterociclilo, preferiblemente un heterociclilo 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 heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno que está opcionalmente sustituido. Dentro de la realización 15, el anillo B es un heterociclilo 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 (la), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tiene la estructura de la Fórmula (ld), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Dentro de la realización 15 y la fórmula (ld), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 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 heterociclilo, preferiblemente un heterociclilo 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 heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno que está opcionalmente sustituido. Dentro de la realización 15 y la Fórmula (ld), 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 (ld), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R<sup>f</sup> es H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo o heterociclilo, en el que el cicloalquilo, el cicloalquilalquilo, el aralquilo y el heterociclilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos de metilo o hidroxilo. Preferiblemente, R<sup>f</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

16. En la realización 16, 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: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 77, 78, 81, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 112, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 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 1 o la Tabla 2, o un compuesto original de la sal como se muestra en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto original.

17. En la realización 17, 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: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 77, 78, 81, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 112, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125 y 126, como se muestra en la Tabla 1, o un compuesto original de la sal como se muestra en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto original.

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.

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.

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.

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.

23. En la realización 23, la hemoglobinopatía de la realización 22 puede ser enfermedad de células falciformes o beta-talasemia.

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.

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 cardíaco; 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 estesioblastoma; 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; 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 rhabdomyosarcoma (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.

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).

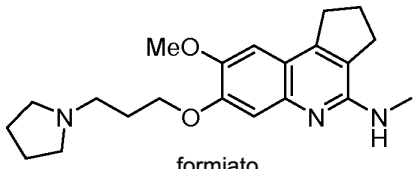
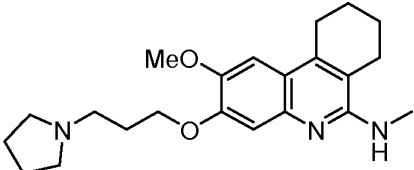
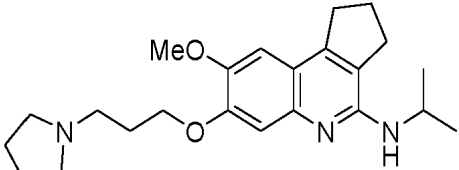
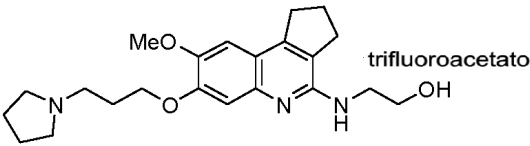
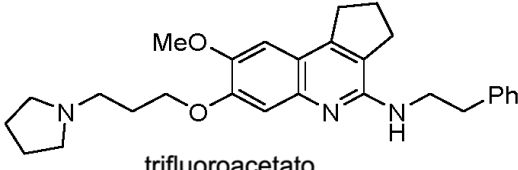
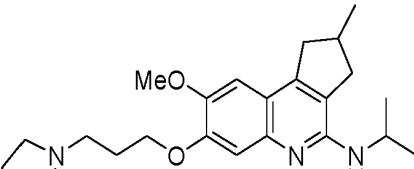
27. La realización 27 proporciona un compuesto de las realizaciones 1 a 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o la composición farmacéutica de la realización 19, para usar en un método para mejorar y/o tratar una enfermedad autoinmune o inflamatoria.

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.

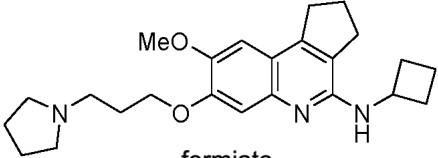
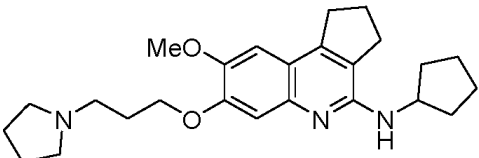
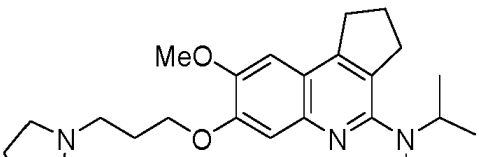
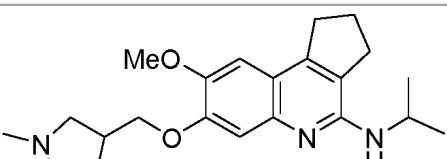
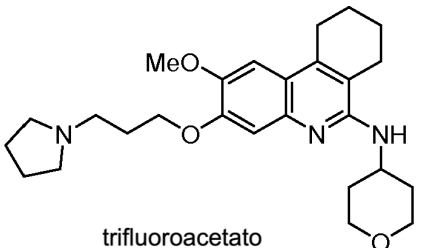
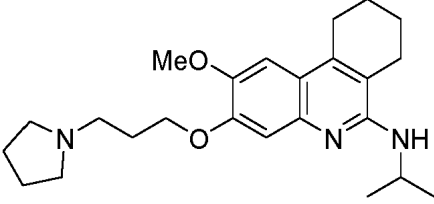
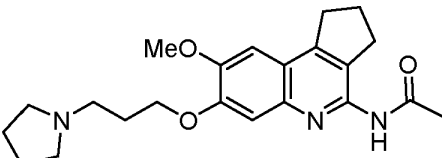
29. En la realización 29, la enfermedad autoinmune o inflamatoria de cualquiera de las realizaciones 27 a 28 puede ser enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, cirrosis biliar primaria y enfermedad de injerto contra huésped.

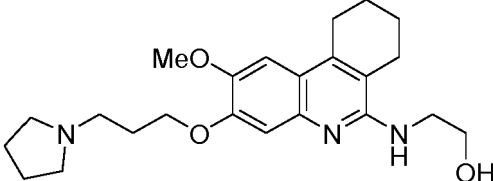
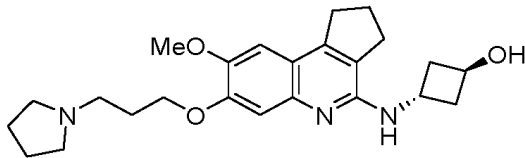
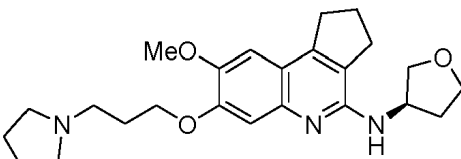
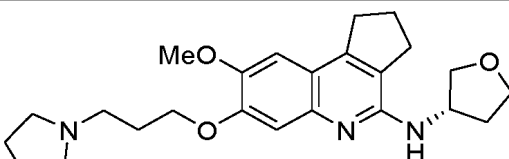
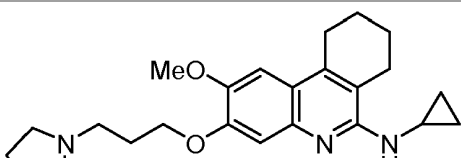
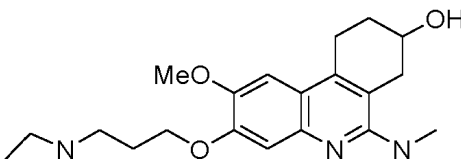
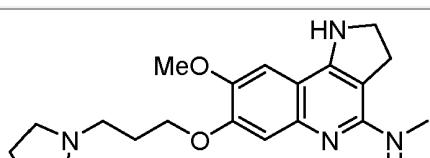
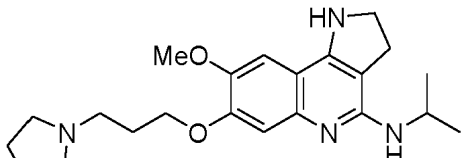
Los compuestos representativos de Fórmula (I), o sus sales, se divulgan en las Tablas 1 y 2 a continuación. Aunque las Tablas 1 y 2 pueden mostrar una sal específica de un compuesto de Fórmula (I), los expertos en la técnica podrán reconocer el compuesto original (en el que el "compuesto original" es 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.

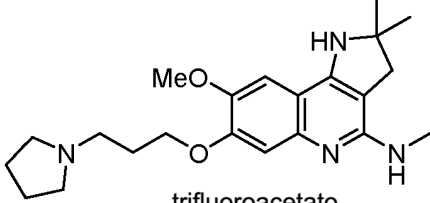
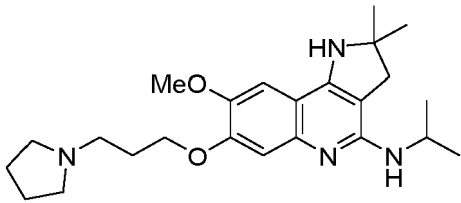
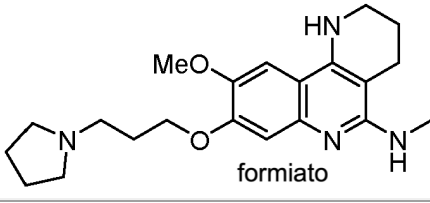
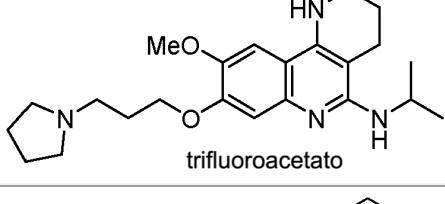
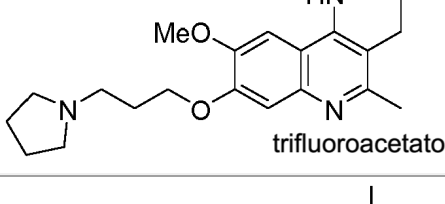
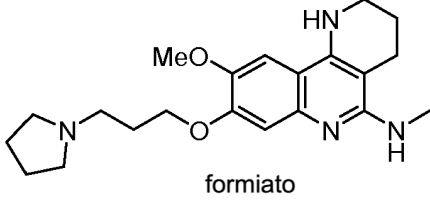
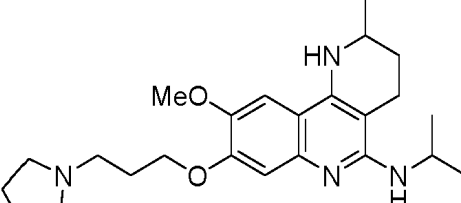
Tabla 1

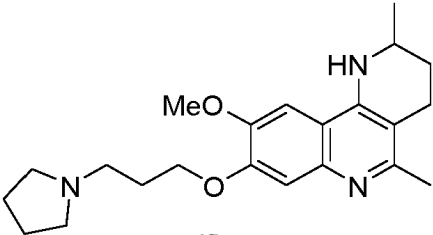
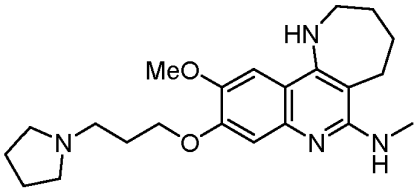
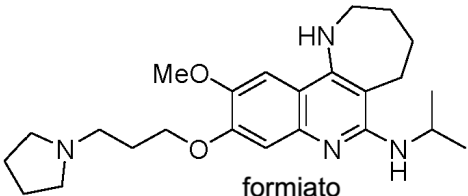
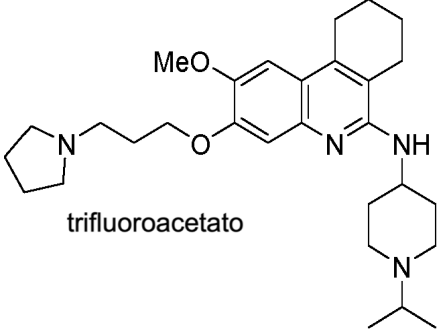
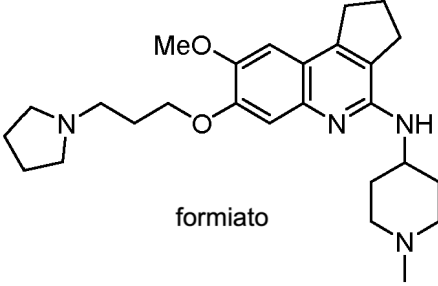
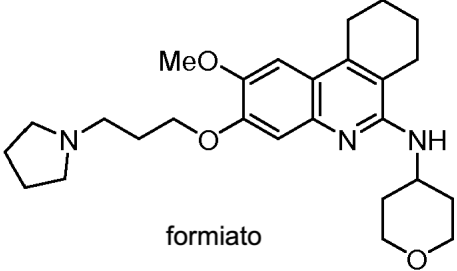
Compuesto #	Estructura	Nombre	MS Encontrado
1	 formiato	formiato de 8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	356.2
2	 formiato	formiato de 2-metoxi-N-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina	370.2
3	 trifluoroacetato	trifluoroacetato 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

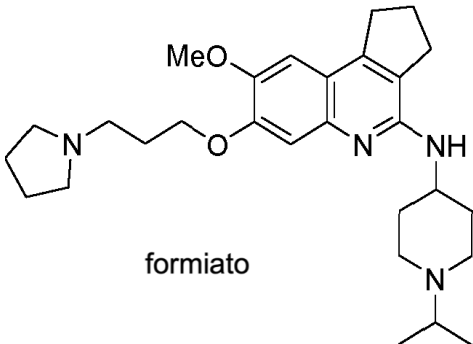
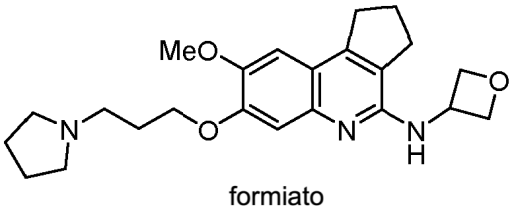
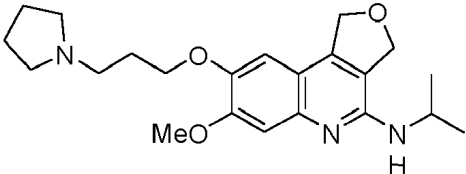
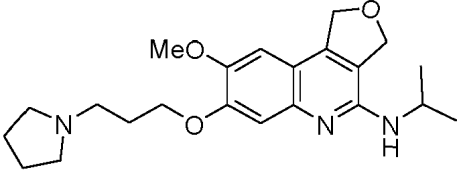
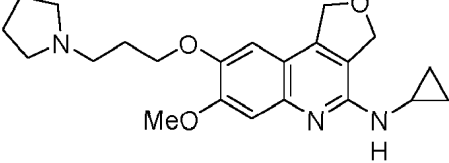
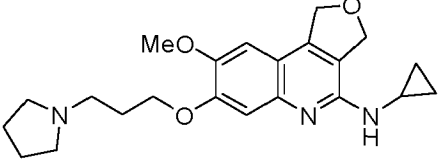
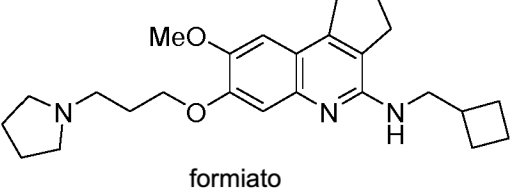


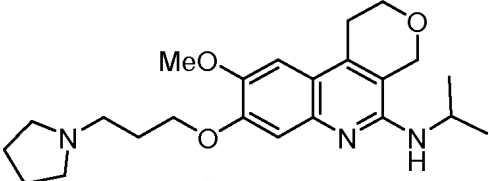
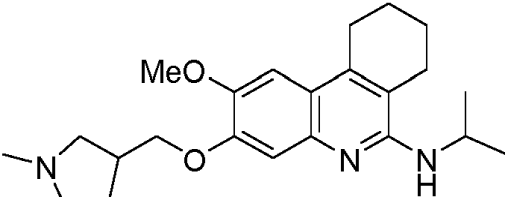
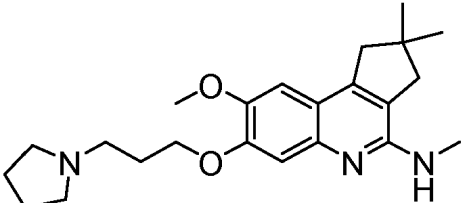
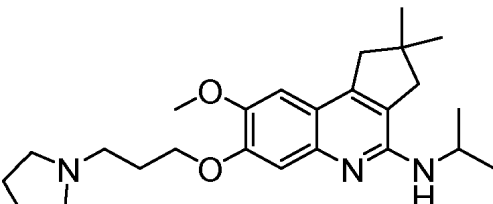
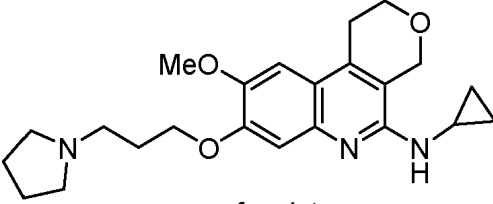
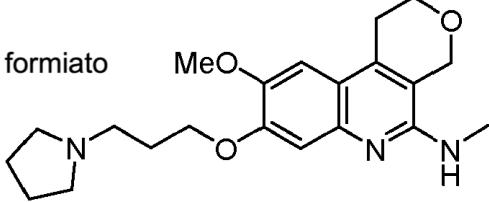
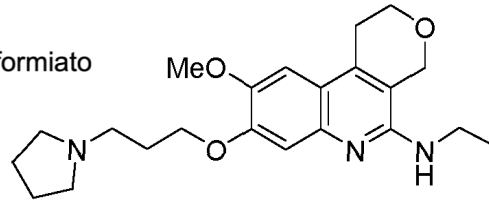
7	 <p>formiato</p>	formiato de N-ciclobutil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	396.4
8	 <p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de N-ciclopentil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	410.4
9	 <p>trifluoroacetato</p>	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-metilpirrolidin-3-il)metoxi]-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

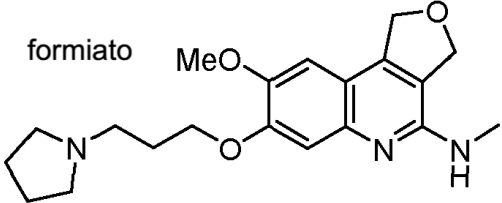
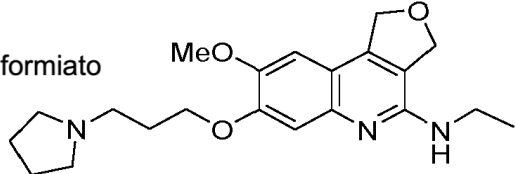
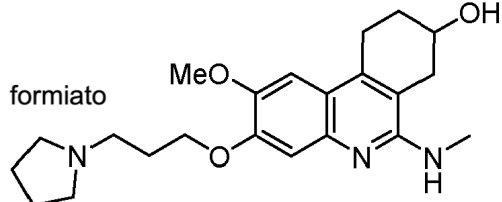
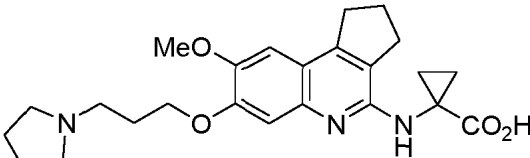
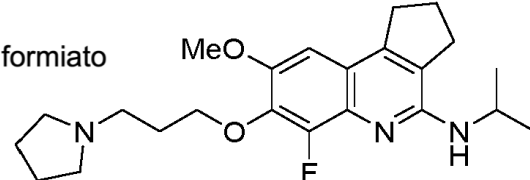
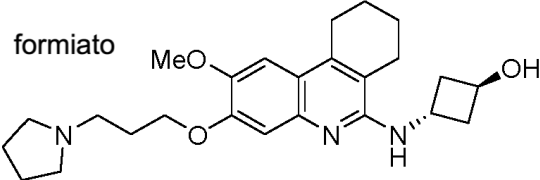
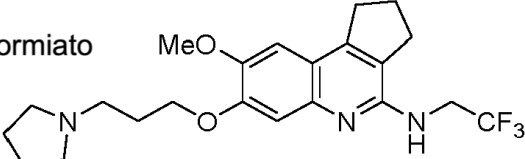
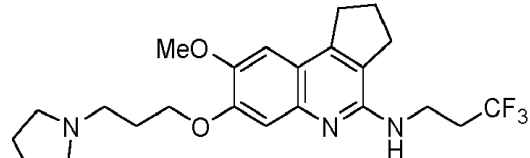
15	 <p>formiato</p>	formiato de 2-((2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-il)amino)etan-1-ol	400.2
16	 <p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de (1r,3r)-3-((8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino) ciclobutan-1-ol	412.3
17	 <p>formiato</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>formiato</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>formiato</p>	formiato de N-ciclopropil-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina	396.2
20	 <p>formiato</p>	formiato de 2-metoxi-6-(metilamino)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-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

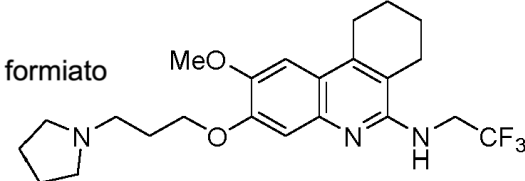
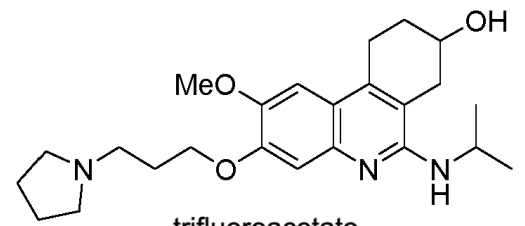
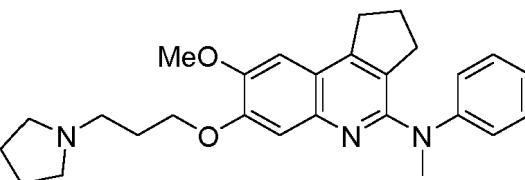
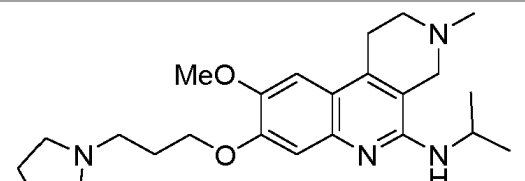
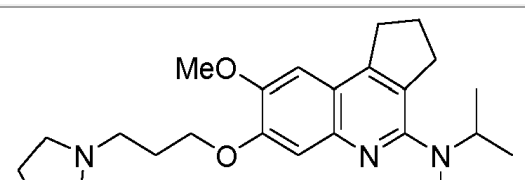
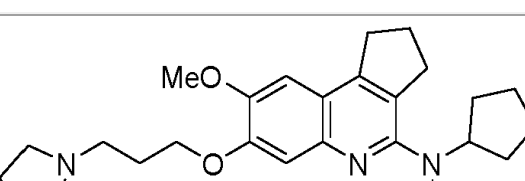
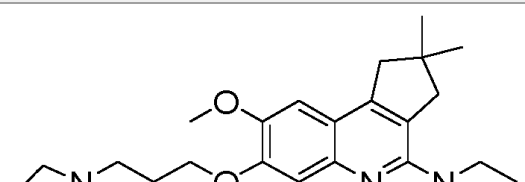
24	 <p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 8-metoxi-N,2,2-trimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-pirrolo [3,2-c] quinolin-4-amina	385.2
25	 <p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 8-metoxi-2,2-dimetil-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-amina	413.2
26	 <p>formiato</p>	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	 <p>trifluoroacetato</p>	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	 <p>trifluoroacetato</p>	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	 <p>formiato</p>	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	 <p>formiato</p>	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

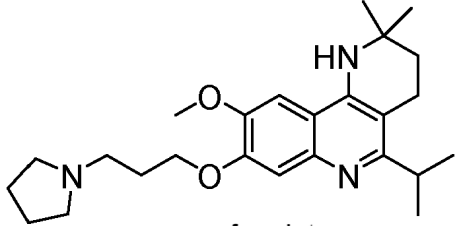
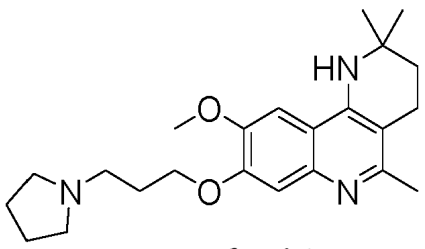
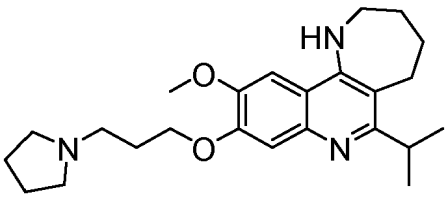
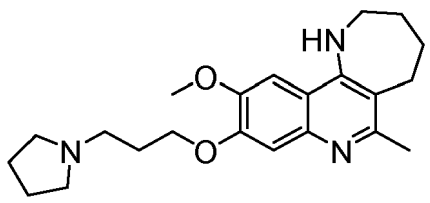
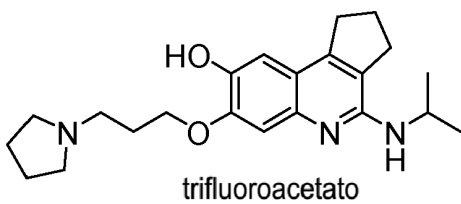
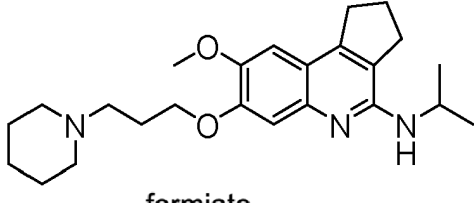
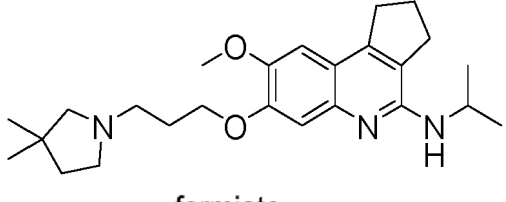
43	 <p>formiato</p>	formiato de N-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}-1-(propan-2-il)piperidin-4-amina	467.4
44	 <p>formiato</p>	formiato de 8-metoxi-N-(oxetan-3-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	398.3
45		7-metoxi-N-(propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]qui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

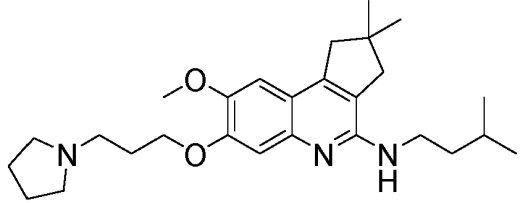
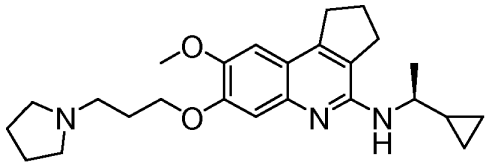
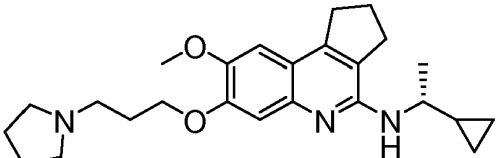
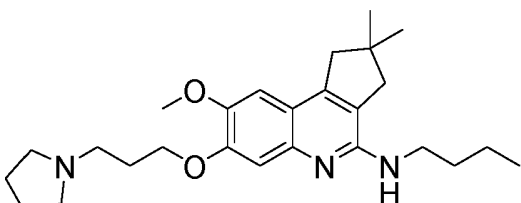
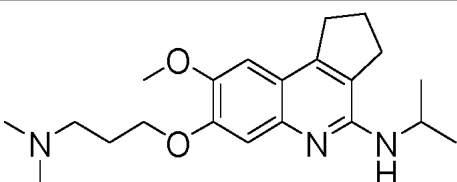
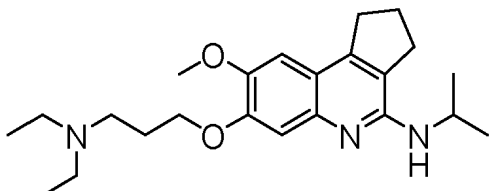
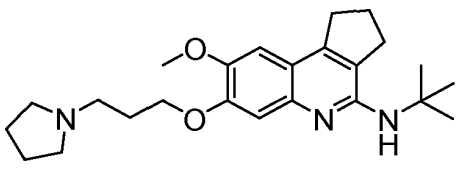
50	 <p>formiato</p>	formiato de 9-metoxi-N-(propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,4H-pirano [3,4-c] quinolin-5-amina	400.3
51	 <p>formiato</p>	formiato de 2-metoxi-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]-N-(propan-2-il)-7,8,9,10-tetrahydro-fenantridin-6-amina	384.3
53	 <p>formiato</p>	formiato 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-il)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

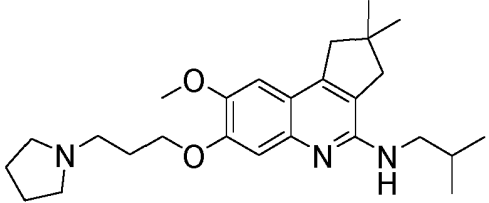
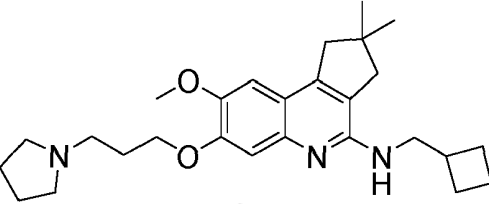
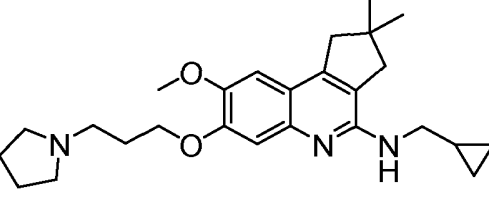
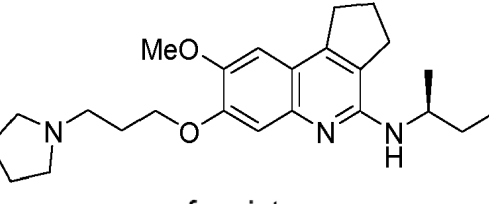
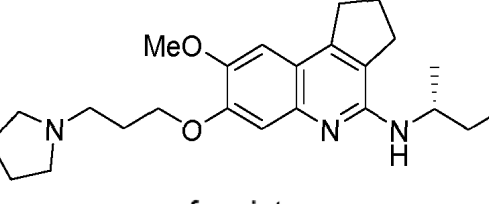
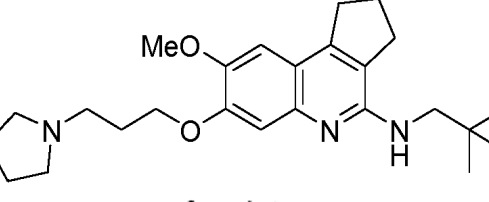
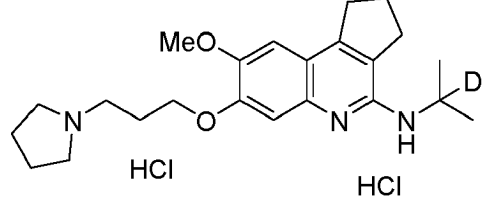
59	<p>formiato</p> 	formiato de 8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina	358.2
60	<p>formiato</p> 	formiato de N-etil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina	372.2
61	<p>formiato</p> 	formiato de 2-metoxi-6-(metilamino)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahydro-fenantridin-8-ol	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-tetrahydro-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-trifluoroetil)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	424.3
66		8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	438.4

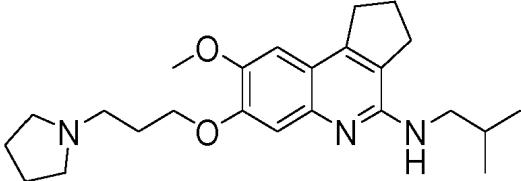
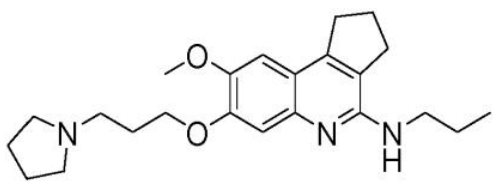
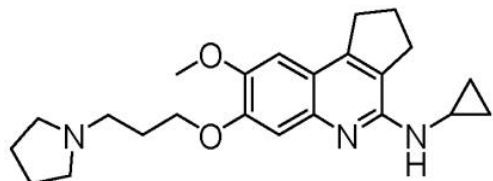
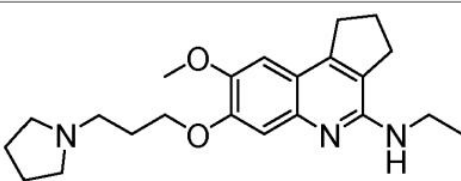
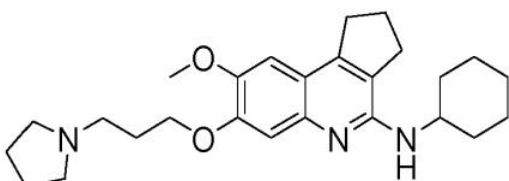
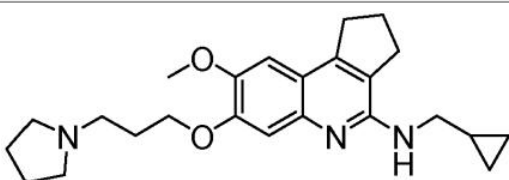
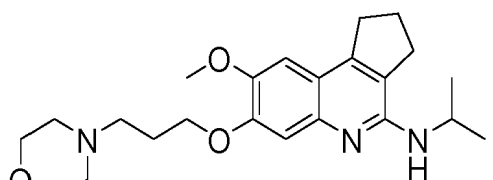
67	<p>formiato</p> 	formiato de 2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-7,8,9,10-tetrahydrofenantridin-6-amina	438.4
68	 <p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 2-metoxi-6-[(propan-2-il)amino]-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahydrofenantridin-8-ol	414.2
69	 <p>trifluoroacetato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

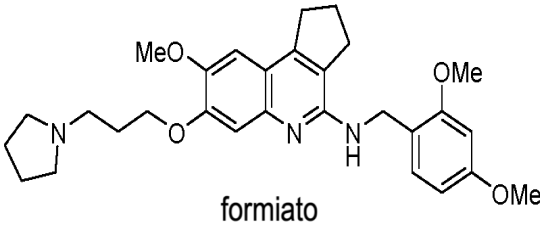
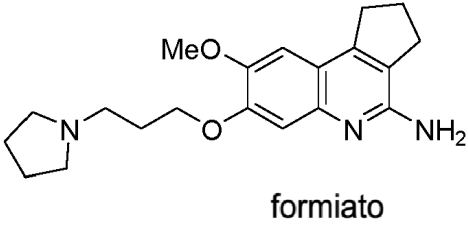
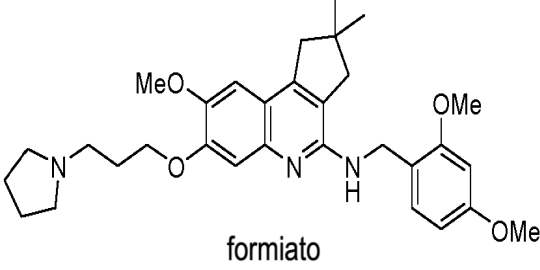
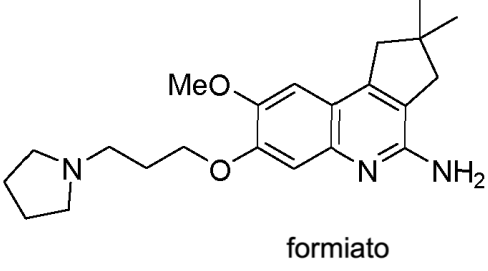
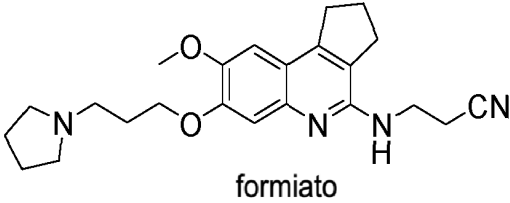
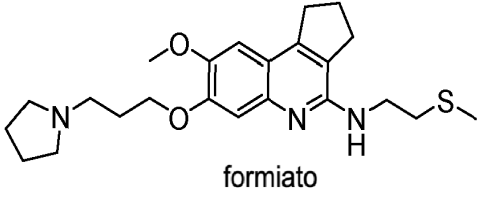


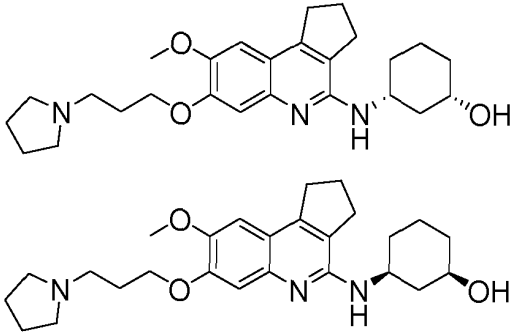
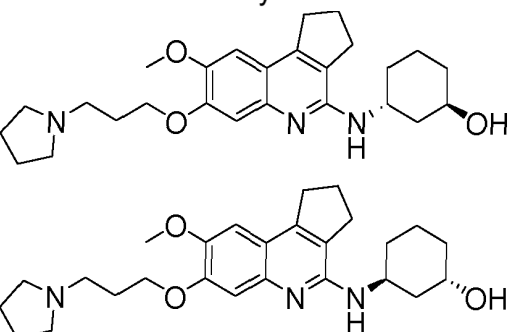
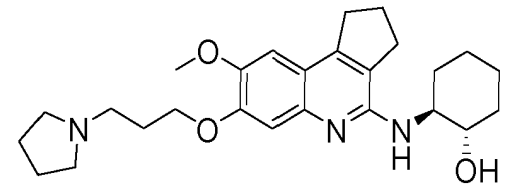
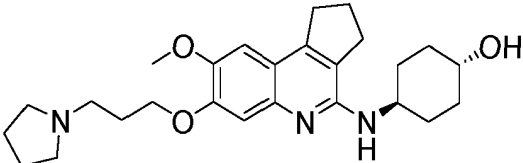
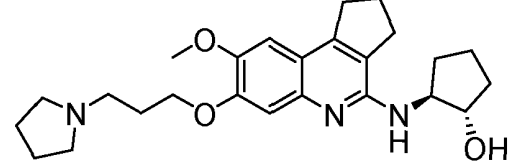
77	 <p>formiato</p>	formiato de 1-(3-([9-metoxi-2,2-dimetil-5-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il]oxi)propil)pirrolidina	412.5
78	 <p>formiato</p>	formiato de 1-[3-([9-metoxi-2,2,5-trimetil-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il]oxi)propil]pirrolidina	384.4
81	 <p>trifluoroacetato</p>	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	 <p>trifluoroacetato</p>	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	 <p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 4-[(propan-2-il)amino]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-8-ol	370.3
85	 <p>formiato</p>	formiato de 8-metoxi-7-[3-(piperidin-1-il)propoxi]-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	398.3
86	 <p>formiato</p>	formiato de 7-[3-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)propoxi]-8-metoxi-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	412.3

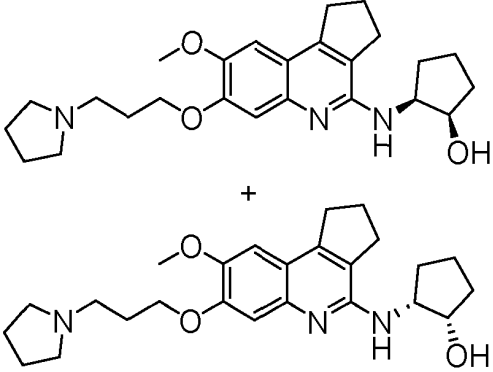
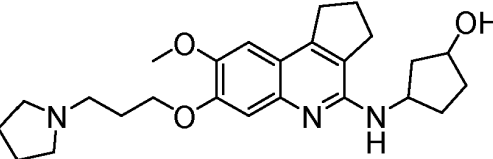
87	 <p>formiato</p>	formiato de 8-metoxi-2,2-dimetil-N-(3-metilbutil)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	440.1
88	 <p>formiato</p>	formiato de N-[(1S)-1-ciclopropil-etil]-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	410.2
89	 <p>formiato</p>	formiato de N-[(1R)-1-ciclopropil-etil]-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>	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

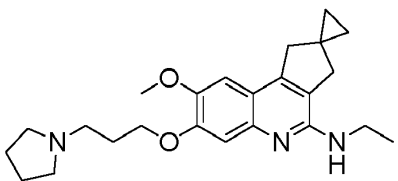
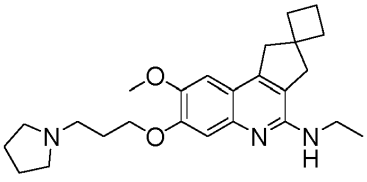
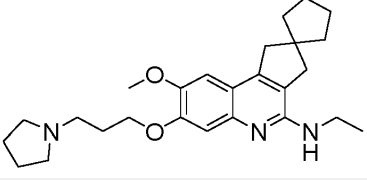
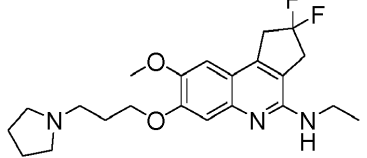
103	 <p>trifluoroacetato</p>	trifluoroacetato de 8-metoxi-N-(2-metilpropil)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	398.2
104	 <p>Ácido trifluoroacético</p>	trifluoroacetato de 8-metoxi-N-propil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina	384.2
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-(morfolin-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-dimetil-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-dimetil-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-il}amino)propanonitrilo	395.2
120	 <p>formiato</p>	formiato de 8-metoxi-N-[2-(metilsulfanil)etil]-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> <p>y</p>  <p>(mezcla como sal de formiato 1:1)</p>	<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)</p>	440.2
122	 <p>formiato</p>	<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</p>	440.2
123	 <p>formiato</p>	<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</p>	440.2
124	 <p>formiato</p>	<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</p>	426.1

125	 <p>mezcla como sal de formiato 1:1</p>	formiato de (1R2S)-2-((8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H, 2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il) amino)ciclopentan-1-ol	426.1
126	 <p>formiato</p>	formiato de 3-((8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta [c]quinolin-4-il)amino) ciclo pentan-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)ciclo propane-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-ciclobutiletíl)-8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
154		(R)-N-(1-ciclobutiletíl)-8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
155		8-metoxi-N-(2-metoxietíl)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



Compuesto #	Estructura	Nombre
156		8-metoxi-N-(2-metoxipropil)-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-fluoropirrolidin-1-il)propoxi)-N-isopropil-8-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
164		(S)-7-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)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-metoxi-3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

Compuesto #	Estructura	Nombre
168		N-isopropil-8-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
169		8-ethoxi-N-isopropil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
170		8-ethoxi-N-etil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina
171		N-isopropil-8-metoxi-1,3-dimetil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina
172		(1S,3R)-N-isopropil-8-metoxi-1,3-dimetil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina
173		(1R,3R)-N-isopropil-8-metoxi-1,3-dimetil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina
174		(1R,3S)-N-isopropil-8-metoxi-1,3-dimetil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina
175		(1S,3S)-N-isopropil-8-metoxi-1,3-dimetil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]quinolin-4-amina
176		N-isopropil-8-metoxi-3,3-dimetil-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

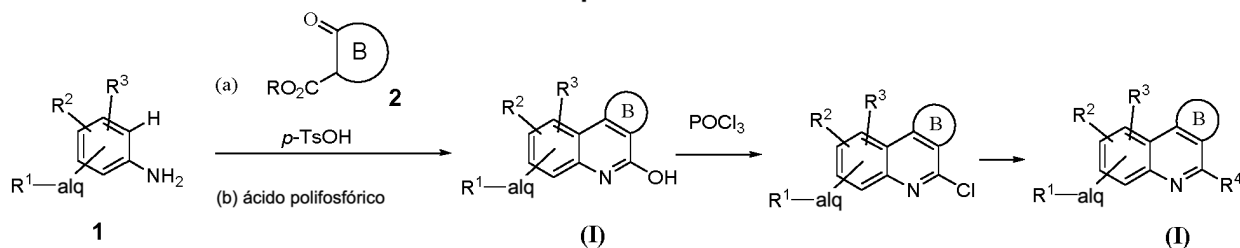
- 5 Los compuestos de esta divulgación se pueden preparar mediante los métodos descritos en los esquemas de reacción que se muestran a continuación.

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.

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.

Los compuestos de Fórmula (I) en los que el anillo B es cicloalquilo o heterociclilo 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.

## Esquema 1

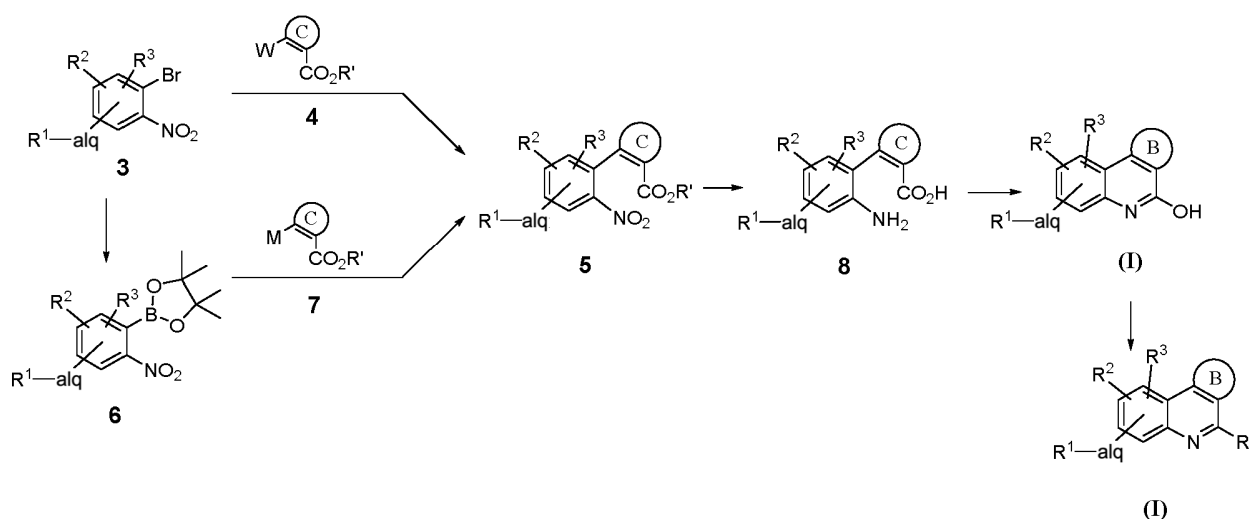


La reacción de un compuesto de fórmula 1 en la que -alq-R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el Sumario, o un grupo precursor del mismo con 2-oxocicloalquilcarboxilato o 2-oxoheterociclilcarboxilato de fórmula 2 en el que R es alquilo y el anillo B no está sustituido o está sustituido con R<sub>j</sub>, R<sub>k</sub>, R<sub>l</sub> y/o R<sub>m</sub> 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 hidroxilo. 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 hidroxilo 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, -cicloalqueno, heterociclo, 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, 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 2 a continuación.

Esquema 2



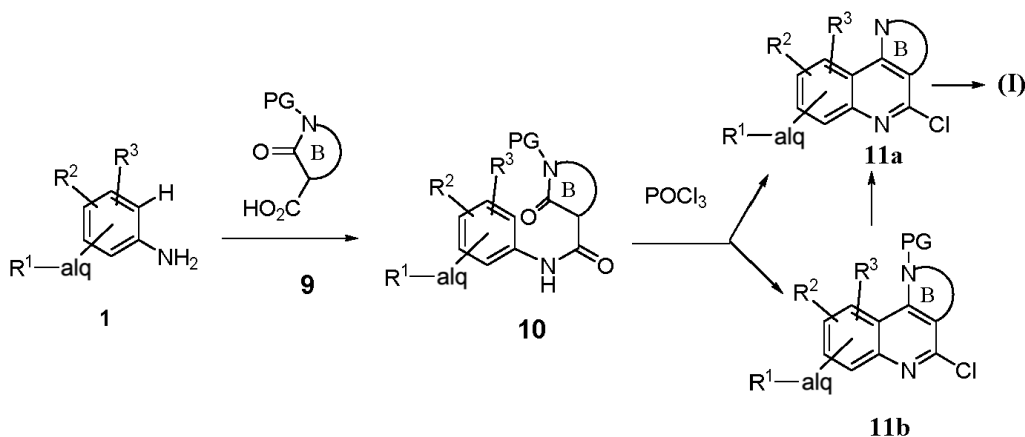
Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar siguiendo las rutas de síntesis representadas en el Esquema 2. Reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula 3 en el que -alq-R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el Sumario o un grupo precursor del mismo, con un compuesto de fórmula 4 (en el que el anillo C es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalqueno de 5 o 6 miembros, o heterocicloalqueno de 5, 6 o 7 miembros, cada uno de los anillos antes mencionados sustituido con R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> y/o R<sup>m</sup> como se definió en el Sumario, W es -B(OH)<sub>2</sub>, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanil-, 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]-dicloropaladio(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 1,1,1,1-tributylestanano 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',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) o 1,1,1,2,2,2-hexabutildistanano en presencia de un catalizador adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(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-bromotiofeno-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-oxoheterocicloalquilcarboxilato, tal como 3-metil 4-oxopiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo, mediante métodos bien conocidos 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 compuesto de fórmula (I) se prepara a partir del compuesto 5 por reducción del grupo nitro 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 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-etil-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 hidroxilo que se puede convertir en otro compuesto de Fórmula (I) como se describió anteriormente en el Esquema 1.

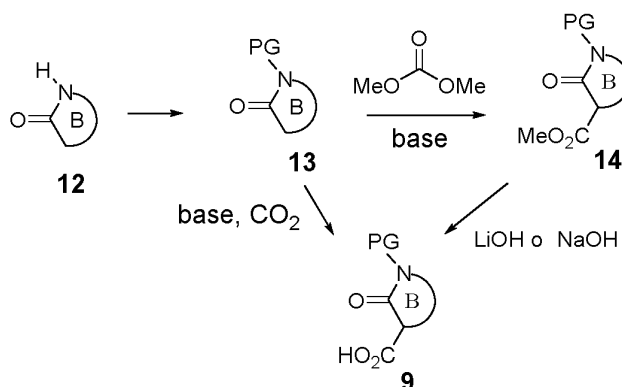
Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) en los que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre CH y C (en los que un sustituyente está unido), X es C, el anillo B es heterociclilo saturado que se muestra en la estructura a continuación y R1, R2, R3, y R4 son como se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

### Esquema 3



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 bencilo, p-metoxibencilo 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-etil-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 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 heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros de fórmula 13 por desprotonación del compuesto 13 con una base adecuada tal como <sup>t</sup>BuLi o diisopropilamida de litio (LDA) seguido de tratamiento con Gas CO<sub>2</sub> (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 (BnCl) o cloruro de p-metoxibencilo (PMBCl) bajo una condición mediada por hidruro de sodio (NaH) o carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 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 di-terc-butilo en presencia de 4-dimetilaminopiridina en un disolvente apropiados, como acetonitrilo o dimetilformamida (DMF).

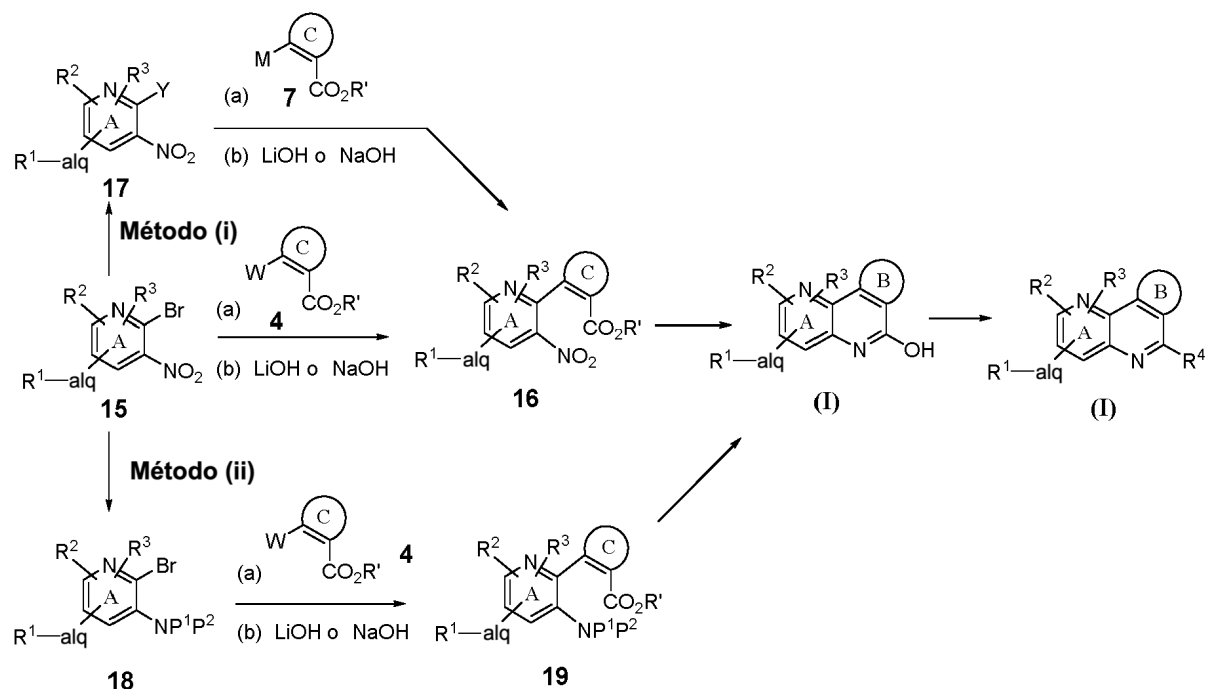
Alternativamente, los compuestos de fórmula 9 se pueden preparar por hidrólisis del grupo éster en los compuestos de fórmula 14 con una base, tal como hidróxido de sodio (NaOH) o hidróxido de litio (LiOH). Los compuestos de fórmula 14 se pueden preparar mediante la desprotonación del compuesto 12 con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

El tratamiento del compuesto 10 con POCl<sub>3</sub> a 90 °C a temperatura de reflujo durante un máximo de 16 h proporciona un compuesto de fórmula 11a en el que R<sub>4</sub> 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<sup>1</sup> es N, Z<sup>2</sup> es CH o C (en los que un sustituyente está unido), X es C y el anillo B, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> 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-R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> 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-amina 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 R<sup>4</sup> es hidroxilo 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.

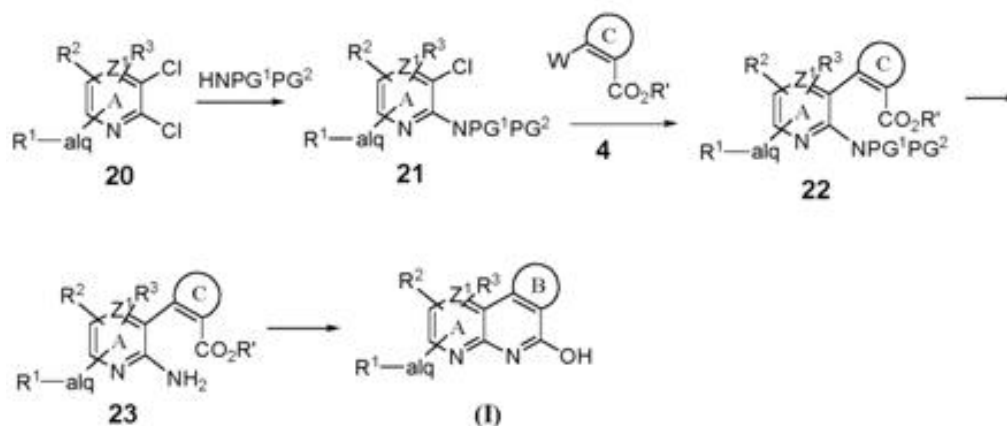
Alternativamente, el compuesto 15 se puede convertir en un compuesto de Fórmula (I) siguiendo el método ilustrado en los Métodos (i) y (ii) del presente documento.

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 R<sup>4</sup> es hidroxilo) 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 P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H y Boc) mediante la reducción del grupo nitro con un agente reductor adecuado, tal como cloruro de estaño (II), seguido por reacción del compuesto 18 resultante amino (en el que P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup> son cada uno hidrógeno) con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de 4-dimetilaminopiridina para proporcionar el compuesto 18 correspondiente (en el que P<sup>1</sup> y/o P<sup>2</sup> 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 R<sup>4</sup> es hidroxilo 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 R<sup>4</sup> es hidroxilo se transforma adicionalmente en el compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>4</sup> 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 HNPG<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-amina, 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.

## 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 supositorio) 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.

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.

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.

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 cacahuate, 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.

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.

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).

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.

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.

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.

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.

5 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: gopipol, 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>), geldanamycin, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamycin (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.

20 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, vandetanib, 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.

30 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 ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bopirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; 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; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleuquina II (incluida la interleuquina II recombinante o Ri12), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisurano; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riborrina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de tricitiribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida; 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 zorubicina.

65 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; amrubina; 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;  
 5 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; betaclamina A; ácido betulínico; inhibidor de Bfgf; bicalutamida; bisantreno;  
 10 bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breplato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina;  
 calcipotriol; calfofina 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  
 15 quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorrelix; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina;  
 cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colimicina A; colimicina B; combretastatina A4; análogo de  
 combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A;  
 ciclopentantraquinonas; cicloplatamo; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab;  
 20 decitabina; deshidrodidemina B; deslorelinea; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamilo;  
 diaziacuona; didemina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina;  
 docosanol; dolasetrona; doxilfluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselene; ecomustina; edelfosina;  
 edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de  
 25 estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida;  
 filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina;  
 forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix;  
 inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfamo; herregulina; hexametenbisacetamida;  
 30 hipericina; ácido ibandronico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilomofosina; 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;  
 35 isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamellarina-N; lanreotida;  
 leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; 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;  
 40 lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxorribina; lurtotecano; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos lífticos;  
 maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de matriz de  
 metaloproteína; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona;  
 miltefosina; mirimostim; ARN de doble cadena no emparejado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina;  
 mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim;  
 45 anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+ dietilestilbeno pared celular sk;  
 mopidamol; 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; nafarelinea; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina;  
 nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina;  
 50 moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitulina; O6-bencilguanina; octreotido; okicenona;  
 oligonucleótidos; onapristona; ondansetrona; oracina; inductor oral de citoquinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino;  
 oxaunomicina; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina;  
 pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrona; perfosfamida; alcohol  
 45 perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina;  
 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; inmunomodulador 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 polioxieterile piridoxilado; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrona;  
 55 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>; roglitimida; rohitukina; romurtida; roquinimex;  
 rubiginona B1; ruboxilo; safingol; santopina; SarCNU; sarcotol 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; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato de  
 sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina  
 60 D; espiromustina; esplenopentina; espongiastatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división  
 de células madre; estiapiamida; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo  
 superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos de síntesis; talimustina; metioduro de  
 tamoxifeno; taurumustina; tazaroteno; tecogalano sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporina;  
 temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de  
 65 trombopoyetina; timalfasina; agonista 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; triptorelina; tropisetrona;  
 turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento  
 derivado del seno urogenital; antagonistas de los receptores de uroquinasa; vaporetina; variolina B; sistema de  
 65 vectores, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdines; verteporfina; 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 (decarbazona, 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, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.) o triazenos (decarbazona, 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.).

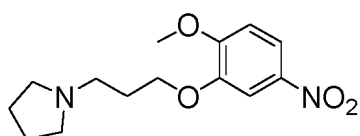
Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un compuesto de esta divulgación incluyen, entre otros, adrenocorticosteroides (p. ej., prednisona, etc.), progestágenos (p. ej., caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona, etc.), estrógenos (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., hidroxiiurea, etc.), derivados de metilhidrazina (p. ej., procarbazona, etc.) y supresor adrenocortical (p. ej., mitotano, aminoglutetimidina, 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), isetonato 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), Altorirtinas (como Altorirtina A y Altorirtina C), Espongistatinas (tal como Espongistatina1, Espongistatina2, Espongistatina3, Espongistatina4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, espongistatina 7, espongistatina 8 y espongistatina 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-hidroxiopotilona D (también conocida como desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoropotilona, 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 (Armada/Kyowa Hakko), AM-132 (Armada), AM-138 (Armada/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), Hemiasterlina, 3-BAABU (Citoesqueleto /Mt. Mt. Sinai School of Medicine, también conocida como MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (también conocida como NSC-698666), 3-1AABE (Citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleutherobins (como Desmetileleutherobin, Desatleleuterobina, 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-

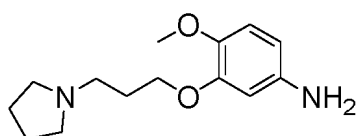
110. sal trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato sódico de resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Institutos de Investigación) y SSR-250411 (Sanofi).

# Ejemplos

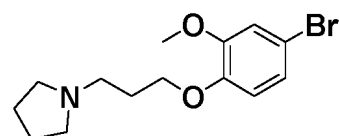
Las siguientes preparaciones de compuestos de Fórmula (I) (Ejemplos) y compuestos intermedios (Referencias) se proporcionan para permitir que los expertos en la técnica entiendan más claramente y pongan en práctica la presente divulgación. No deben considerarse como limitantes del alcance de la divulgación,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



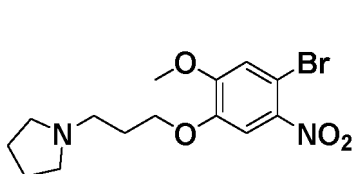
Compuesto intermedio I-1



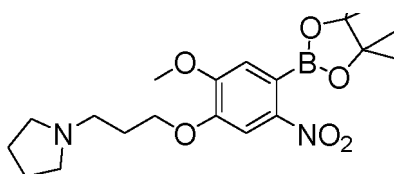
Compuesto intermedio I-2



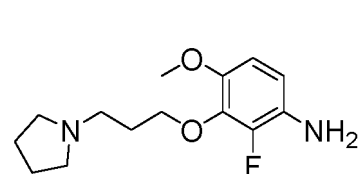
Compuesto intermedio I-3



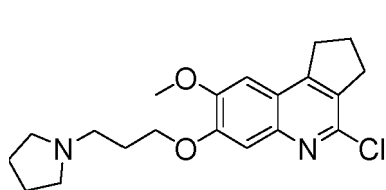
Compuesto intermedio I-4



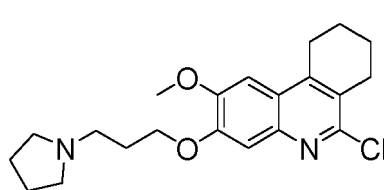
Compuesto intermedio I-5



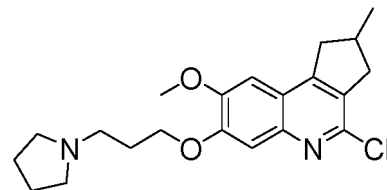
Compuesto intermedio I-6



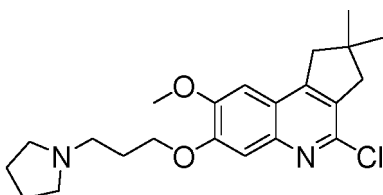
Compuesto intermedio II-1



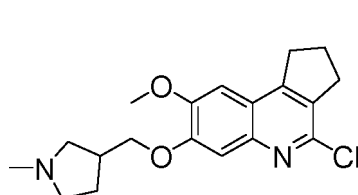
Compuesto intermedio II-2



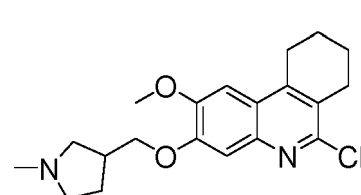
Compuesto intermedio II-3



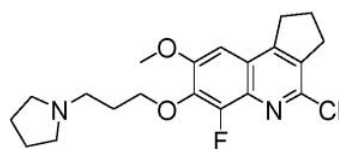
Compuesto intermedio II-4



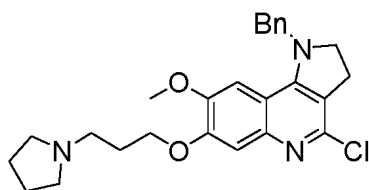
Compuesto intermedio II-5



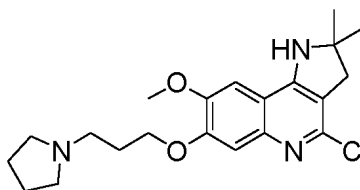
Compuesto intermedio II-6



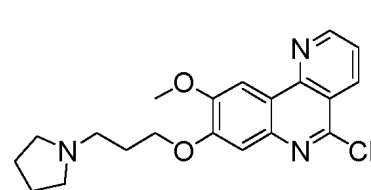
Compuesto intermedio II-7



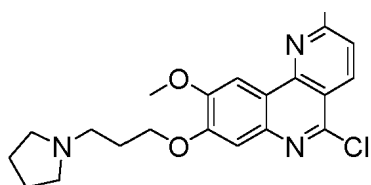
Compuesto intermedio III-1



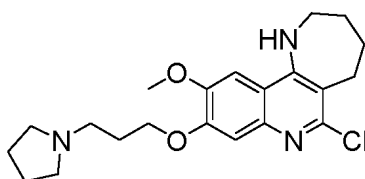
Compuesto intermedio III-2



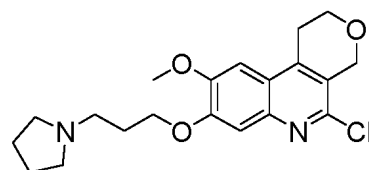
Compuesto intermedio III-3



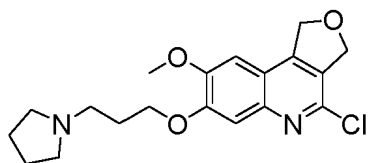
Compuesto intermedio III-4



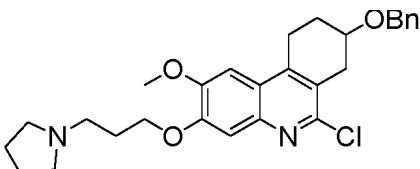
Compuesto intermedio III-5



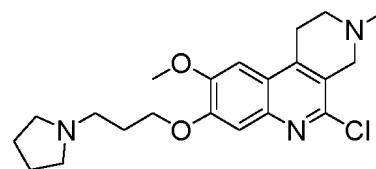
Compuesto intermedio III-6



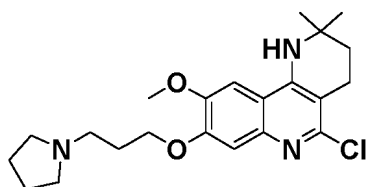
Compuesto intermedio III-7



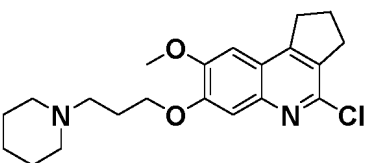
Compuesto intermedio III-8



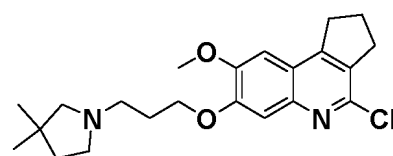
Compuesto intermedio III-9



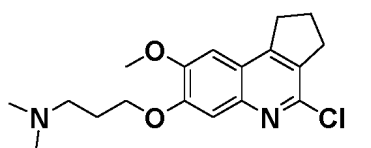
Compuesto intermedio III-10



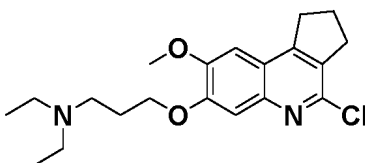
Compuesto intermedio III-11



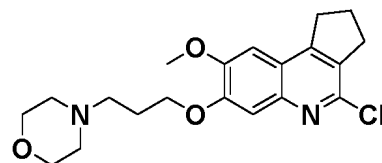
Compuesto intermedio III-12



Compuesto intermedio III-13



Compuesto intermedio III-14

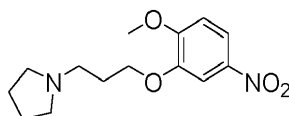


Compuesto intermedio III-15

5

## 10 Referencia 1

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



15

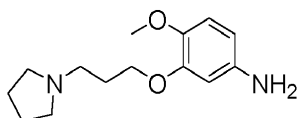
20

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 ta, 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 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice con MeOFUCH<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.

## Referencia 2

25

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



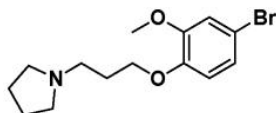
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una mezcla de 1-[3-(2-metoxi-5-nitrofenoxi)-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio I-1) (4.80 g, 17.12 mmol, 1.00 eq.), metanol (100 ml) y Pd/C al 10% (500 mg). El matraz se



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.

#### Referencia 3

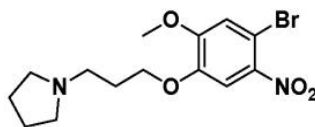
Síntesis de 1-[3-(4-bromo-2-metoxifenoxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio I-3)



En un matraz de fondo redondo de 1 L, se colocó una mezcla de 4-bromo-2-metoxifenol (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-metoxifenoxi)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

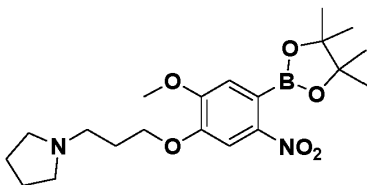
Síntesis de 1-[3-(4-bromo-2-metoxi-5-nitrofenoxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio I-4)



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se colocó una solución de 1-[3-(4-bromo-2-metoxifenoxi)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.

#### Referencia 5

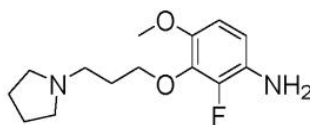
Síntesis de 1-[3-[4-(4,4-dimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-metoxi-5-nitrofenoxi]-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio I-5)



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-dimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-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), hidrocloreto 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.
- 10 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

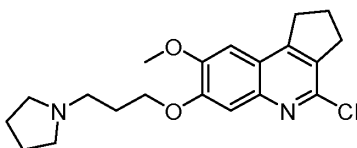
- 15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml colocado en un baño de hielo a 0 °C se añadió 1-[3-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)propil]pirrolidina (4.35 g, 17.17 mmol, 1.00 eq.). A la mezcla resultante se le añadió lentamente ácido nítrico (10 ml). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente 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 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 (1/5) 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.
- 20

## 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.
- 30

## 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)

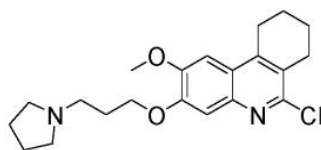


- 40 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una mezcla de 8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-ol (Ejemplo 37 a continuación) (346 mg, 1.01 mmol, 1.00 eq.) y POCl<sub>3</sub> (4.5 ml). La solución resultante se dejó en agitación a 100 °C durante 2 h. Después 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 anhidro. 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 MeOFUCH<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.
- 45

## Referencia 8

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

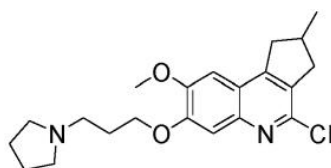
55



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 MeOFUCH<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)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-3)



#### Etapas 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.

#### Etapas 2

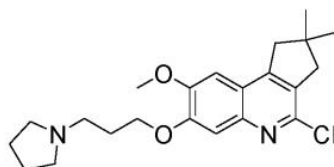
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una mezcla de 4-metil-2-oxociclopent-3-eno-1-carboxilato de metilo (6.13 g, 39.81 mmol, 1.00 eq.), metanol (100 ml) y Pd/C al 10% (400 mg). El matraz se lavó con nitrógeno tres veces, seguido de hidrógeno dos veces. La mezcla se dejó bajo agitación en 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.

#### Etapas 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

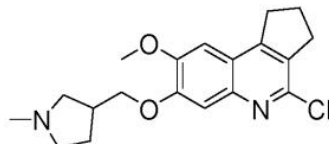
Síntesis de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-4)



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 columna 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 reflujo 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-dioxaspiro[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.

#### 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-dioxaspiro[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.

#### Etapa de 7

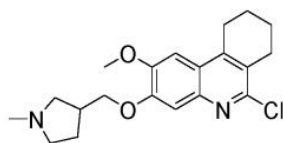
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de sal clorhidrato de N-[4-metoxi-3-[(1-etilpirrolidin-3-il)metoxi]fenil]-2-oxociclopentano-1-carboxamida (3.05 g, 8.80 mmol, 1.00 eq.), tolueno (30 ml) y ácido polifosfórico (3 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a 100 °C durante 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 anhidro 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.

#### Etapa 8

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 anhidro 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.

#### Referencia 12

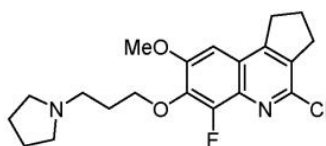
Síntesis de 6-cloro-2-metoxi-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio II-6)



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-cloro-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.

#### Referencia 13

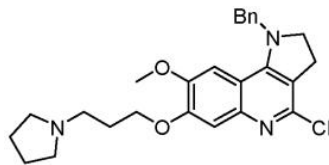
Síntesis de 1-[3-({4-cloro-6-fluoro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-7)



El compuesto del título se preparó como se describe en la Referencia 11, Etapas 5-8, excepto que la 2-fluoro-4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-6) se usó en lugar de 4-metoxi-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]anilina. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 379.2.

## 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)



## Etapa 1

- 10 A una solución a -20 °C de 1-bencilpirrolidin-2-ona (1.00 g, 5.71 mmol, 1.00 eq.) en THF (20 ml) bajo atmosfera 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 atmosfera 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.

## Etapa 2

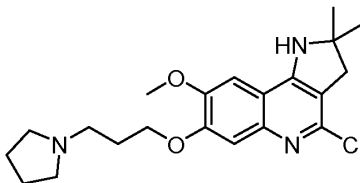
- 20 En un vial de 40 ml cargado con una solución de ácido 1-bencil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (700 mg, 3.19 mmol, 1.00 eq.) en diclorometano (15 ml) se añadió 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-2) (839 mg, 3.35 mmol, 1.05 eq.), diisopropiletilamina (825 mg, 6.38 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.

## 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 cromatografía 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.

## 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)



## 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

presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, 20-45  $\mu$ M, 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)  $[M+1]^+$  m/z 234.1.

#### 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 paso 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 anhidro 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)  $[M+1]^+$  m/z 278.2.

#### Etapa 3

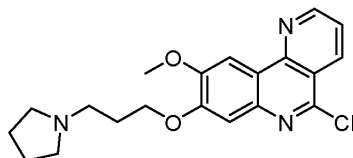
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una mezcla de ácido 1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (2.10 g, 7.57 mmol, 1.00 eq.), 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-2) (1.90 g, 7.59 mmol, 1.00 eq.), diclorometano (30 ml), DIEA (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 ta 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)  $[M+1]^+$  m/z 510.2.

#### 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)metil]-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida (1.50 g, 2.94 mmol, 1.00 eq.) y POCl<sub>3</sub> (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 NaHCO<sub>3</sub> (sólido). La mezcla se extrajo con una solución mixta de MeOH al 10 %/diclorometano (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 cromatografía 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-pirrol[3,2-c]quinolin-7-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-2) como un aceite marrón (700 mg, 61%). LCMS (ES)  $[M+1]^+$  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)



#### 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(PPh<sub>3</sub>)<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)  $[M+1]^+$  m/z 416.1.

## Etapa 2

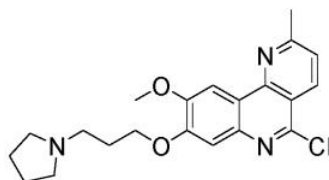
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una mezcla de 2-[5-metoxi-2-nitro-4-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]piridin-3 carboxilato de metilo (1.3 g, 3.13 mmol, 1.00 eq.), etanol (50 ml), agua (5 ml), polvo de hierro (1.75 g, 31.30 mmol, 10.00 eq.) y NH<sub>4</sub>Cl (830 mg, 15.52 mmol, 5.00 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 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

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 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

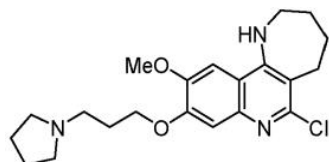
Síntesis de 1-[3-({5-cloro-9-metoxi-2-metilbenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi}-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-4)



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

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)



## 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-metoxifenil)metil]azepan-2-ona como un aceite amarillo claro (7.2 g, 29 %). LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 234.1.

## Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se colocó una solución de 1-[(4-metoxifenil)-metil]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>. 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)  $[M+1]^+$  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)  $[M+1]^+$  m/z 278.1.

#### 15 Etapa 4

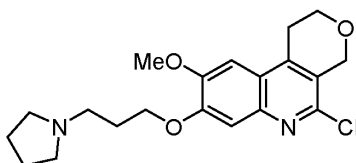
En un matraz de fondo redondo de 1 l, se colocó una mezcla de ácido 1-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxoazepan-3-carboxílico (6.1 g, 22.00 mmol, 1.00 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml), 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (Compuesto intermedio I-2) (6.1 g, 24.13 mmol, 1.10 eq.), N,N-diisopropiletilamina (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  $\text{H}_2\text{O}$  (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)  $[M+1]^+$  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  $\text{POCl}_3$  (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 ( $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título (Compuesto intermedio III-5) como un sólido amarillo (0.9 g, 47 %). LCMS (ES)  $[M+1]^+$  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)  $[M+1]^+$  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/ $\text{H}_2\text{O}$  (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

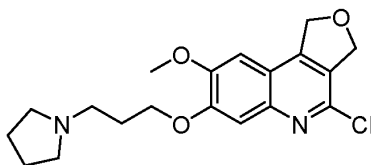
proporcionar 1,4,8- ácido trioxaespíro[4,5]decano-6-carboxílico como un sólido blanco (3.97 g, 64%). LCMS (ES) [M-1]<sup>-</sup> m/z 187.1.

### 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-trioxaespíro[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

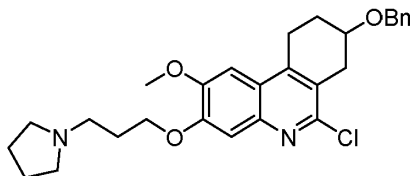
Síntesis de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-7)



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 formiato, 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)ciclohexano-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. Después 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 anhidro 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 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo deseado de 8-(benciloxi)-1,4-dioxaespíro[4,5]decano-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (10.8 g).

## Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de 8-(benciloxi)-1,4-dioxaspiro[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 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo deseado de ácido 8-(benciloxi)-1,4-dioxaspiro[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-dioxaspiro[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 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-(benciloxi)-N-[4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1,4-dioxaspiro[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

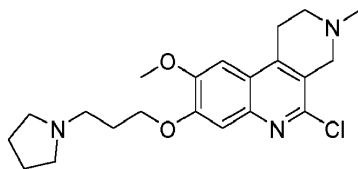
En una mezcla a 0 °C de 8-(benciloxi)-N-[4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-6-carboxamida (5.13 g, 9.78 mmol, 1.00 eq.) en THF (50 ml) se añadió HCl acuoso (37%, 15 ml) gota a gota durante 5 min. La solución se dejó en agitación a ta durante 0.5 h. A continuación, 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 anhidro 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 anhidro 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 ta 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> anhidro, 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)  $[M+1]^+$  m/z 390.1.

#### Etapas 2

- 5 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.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (141 mg, 0.123 mmol, 0.1 eq.) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (326 mg, 3.07 mmol, 2.5 eq.). La mezcla se dejó en agitación a reflujo bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  durante la noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida.
- 10 El residuo se purificó mediante cromatografía 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)  $[M+1]^+$  m/z 520.3.

#### Etapas 3

- 15 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 desgaseificó y se purgó con hidrógeno. La mezcla resultante se dejó en agitación bajo una atmósfera de  $\text{H}_2$  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-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridina-3(4H)-carboxilato de tert-butilo como un aceite marrón (200 mg, 95%). LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 458.3.

#### Etapas 4

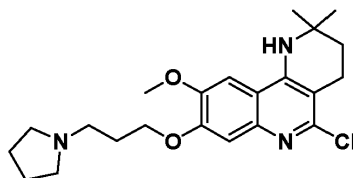
- 20 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó 5-hidroxi-9-metoxi-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,2-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-3(4H)-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.436 mmol, 1.00 eq.) seguido de  $\text{POCl}_3$  (10 ml). La solución resultante se dejó en agitación a 110 °C durante 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  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (sólido). El precipitado se recogió
- 25 mediante filtración para producir 5-cloro-9-metoxi-8-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenczo[c][2,7]naftiridina (180 mg, 91%). LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 376.1.

#### Etapas 5

- 30 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-tetrahidrobenczo[c][2,7]naftiridina (180 mg, 0.478 mmol, 1.00 eq.), acetonitrilo (5 ml), agua (2 ml),  $\text{CH}_2\text{O}$  (37 % (ac.), 0.2 ml) y  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (74.6 mg, 1.18 mmol, 2.5 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 4 h. La mezcla se filtró y se sometió a MPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, 20-45  $\mu\text{M}$ , 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)  $[M+1]^+$  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)



#### Etapas 1

- 40 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  $\text{H}_2\text{O}$  (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)  $[M-1]^-$  m/z 342.1.
- 45

## Etapa 2

- 5 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 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

- 25 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

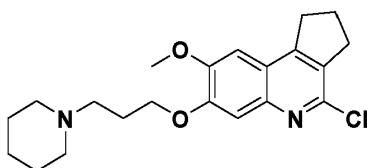
- 30 A una solución de ácido 6,6-dimetil-2-oxopiperidin-3-carboxílico (8.0 g, 46.7 mmol, 1.00 eq.) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se le añadió TEA (12.0 g, 116.8 mmol, 2.50 eq.), 4-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]anilina (14.0 g, 56.0 mmol, 1.20 eq.), HOBt (9.5 g, 70.0 mmol, 1.50 eq.) y EDCI (13.4 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

- 40 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

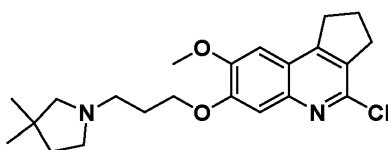
Síntesis de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]piperidina (Compuesto intermedio III-11)



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)  $[M+1]^+m/z$  375.1.

#### 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)



#### 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.),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (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  $85^\circ\text{C}$  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 %).

#### Etapa 2

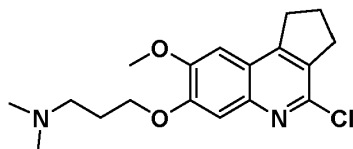
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una mezcla de 2-(3-cloropropoxi)-1-metoxi-4-nitrobenceno (5.0 g, 20.41 mmol, 1.00 eq.),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 ml), clorhidrato de 3,3-dimetilpirrolidina (2.76 g, 20.41 mmol, 1.00 eq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (13.31 g, 40.82 mmol, 2.00 eq.) y KI (6.78 g, 40.82 mmol, 2.00 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 horas a  $80^\circ\text{C}$  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-nitrofenoxi)propil]-3,3-dimetilpirrolidina como un sólido amarillo (5.21 g, 83%). LCMS (ES)  $m/z$  309.1  $[M+1]^+$ .

#### Etapa 3 ~ Etapa 6

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-(2-metoxi-5-nitrofenoxi)propil]-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  $[M+1]^+$ .

#### Referencia 26

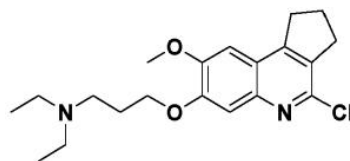
Síntesis de [3-((4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi)propil]dimetilamina (Compuesto intermedio III-13)



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  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 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)  $[M+1]^+m/z$  335.1.

## Referencia 27

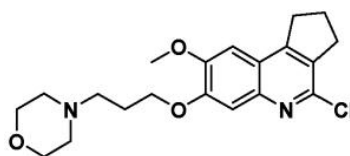
Síntesis de 3-([4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il]oxi)propil]dietilamina (Compuesto intermedio III-14)



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,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 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)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 363.2.

## 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)

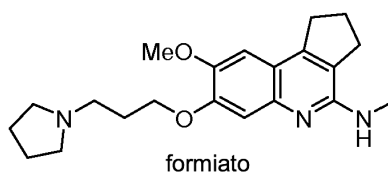


El compuesto del título se preparó a partir de 2-metoxi-5-nitrofenol y 4-(3-cloropropil)morfolina siguiendo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Compuesto intermedio II-1 anterior. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (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)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 377.2.

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

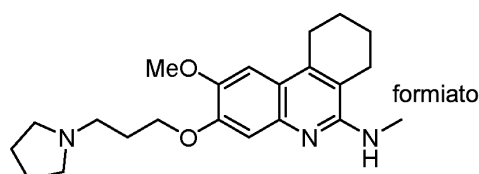
Síntesis de formiato de 8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



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)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 356.2.

## Ejemplo 2

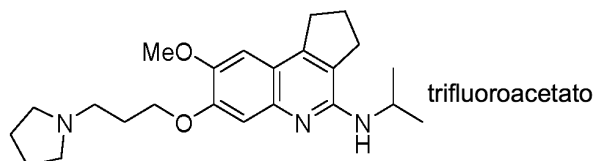
Síntesis de formiato de 2-metoxi-N-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina



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-C 18, 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

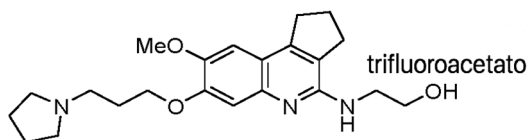
Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta-[c]quinolin-4-amina



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 mmol, 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 ta 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

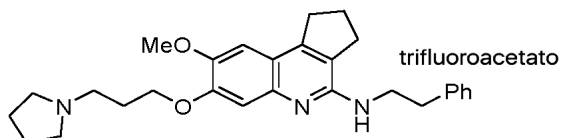
Síntesis de trifluoroacetato de 2-({8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)etan-1-ol



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-feniletíl)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



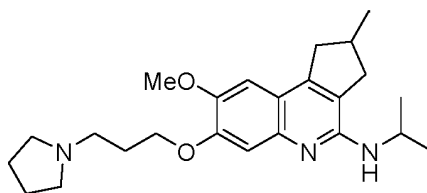
En un matraz de fondo redondo de 50 ml mantenido en atmósfera de nitrógeno seco se colocó 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) (150 mg, 0.42 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (10 ml), 2-feniletano-1-amina (103 mg, 0.85 mmol, 2.00 eq.), 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(difenilfosfina)-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 ta 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)  $[M+1]^+$  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

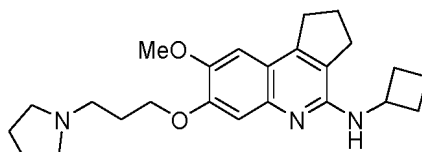


formiato

- 10 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.), <sup>t</sup>BuONa (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)propil]pirrolidina (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)  $[M+1]^+$  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

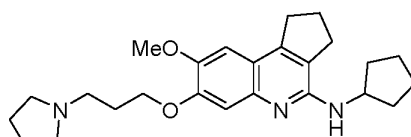


formiato

- 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 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)  $[M+1]^+$  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

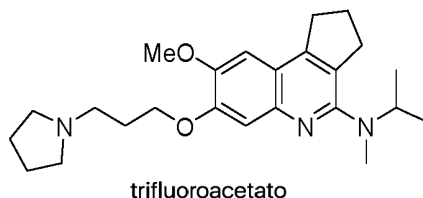


trifluoroacetato

- 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 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)  $[M+1]^+$  m/z 410.4.

## Ejemplo 9

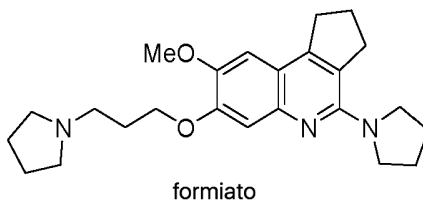
Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-N-metil-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 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.

## Ejemplo 10

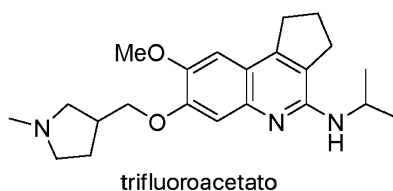
Síntesis de formiato de 1-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}pirrolidina



- 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.

## Ejemplo 11

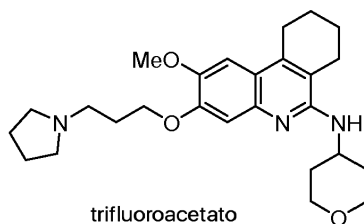
Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-7-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 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

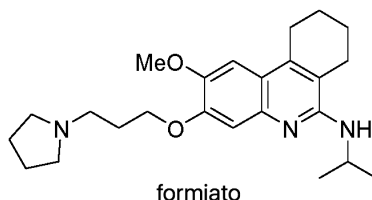
Síntesis de trifluoroacetato de 2-metoxi-N-(oxan-4-il)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidro-fenantridina (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)  $[M+1]^+$  m/z 440.3.

#### Ejemplo 13

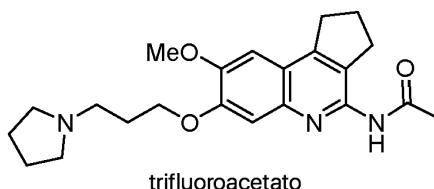
Síntesis de formiato de 2-metoxi-N-(propan-2-il)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidro-fenantridina (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  $\mu$ M, 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)  $[M+1]^+$  m/z 398.3.

#### Ejemplo 14

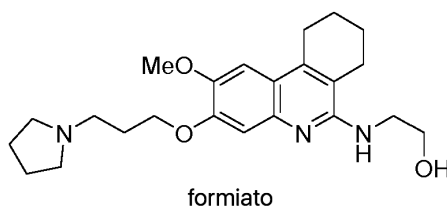
Síntesis de trifluoroacetato de N-[8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il]acetamida



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  $\mu$ M, 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)  $[M+1]^+$  m/z 384.2.

#### 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

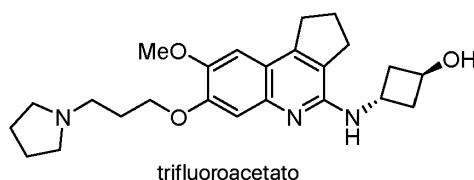


El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidro-fenantridina (Compuesto intermedio II-2) y 2-aminoetanol, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el

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)  $[M+1]^+$  m/z 400.2.

## 5 Ejemplo 16

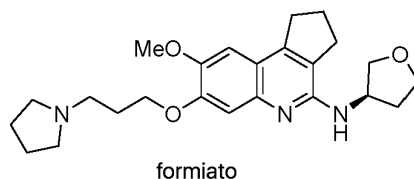
Síntesis de trifluoroacetato de (1r,3r)-3-((8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino)ciclobutan-1-ol



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)  $[M+1]^+$  m/z 412.3.

## 15 Ejemplo 17

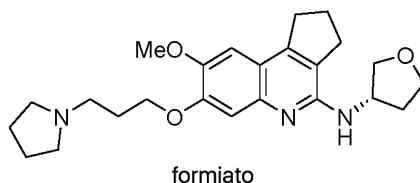
Síntesis de formiato de 8-metoxi-N-[(3R)-oxolan-3-il]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



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)  $[M+1]^+$  m/z: 412.4.

## 25 Ejemplo 18

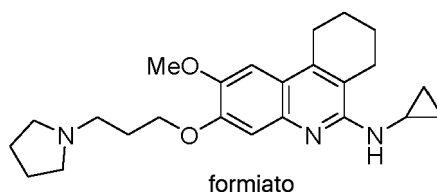
Síntesis de formiato de 8-metoxi-N-[(3S)-oxolan-3-il]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



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)  $[M+1]^+$  m/z 412.4.

## 35 Ejemplo 19

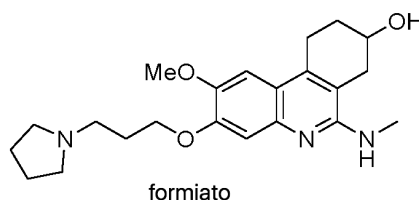
Síntesis de formiato de N-ciclopropil-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidro-fenantridina (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)  $[M+1]^+$  m/z 396.2.

#### Ejemplo 20

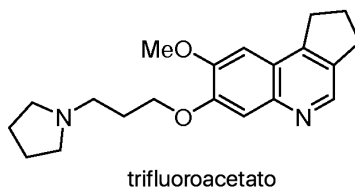
Síntesis de formiato de 2-metoxi-6-(metilamino)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-8-ol



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)  $[M+1]^+$  m/z 386.2.

#### Ejemplo 21

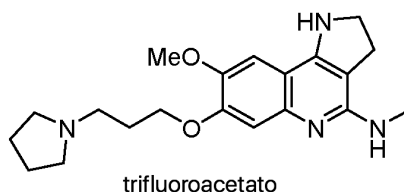
Síntesis de trifluoroacetato de 1-[3-((8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi)propil]pirrolidina



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)  $[M+1]^+$  m/z 327.3.

#### Ejemplo 22

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



## Etapa 1

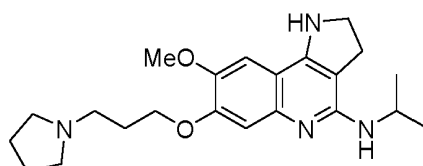
- En un tubo sellado de 8 ml bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió una mezcla de 1-[3-({1-bencil-4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-pirrol[3,2-c]quinolina-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-1) (300 mg, 0.66 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (4 ml), MeNH<sub>2</sub> (1.6 ml, 2.0 M en THF, 3.32 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-pirrol[3,2-c]quinolin-4-amina como un sólido marrón claro. LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 447.2.

## Etapa 2

- A una solución de 1-bencil-8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-pirrol[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

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

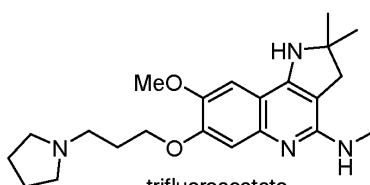


trifluoroacetato

- El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-({1-bencil-4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-pirrol[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

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

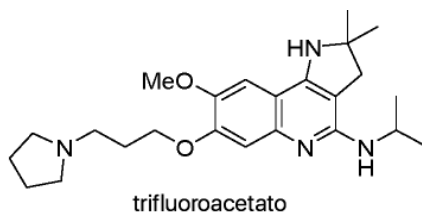


trifluoroacetato

- El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-([4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[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

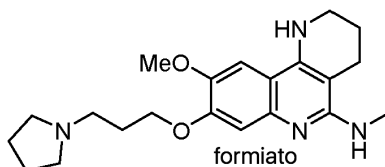
- Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-2,2-dimetil-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-([4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-c]quinolin-7-il]oxi)propil]pirrolidina (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)  $[M+1]^+$  m/z 413.2.

#### Ejemplo 26

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

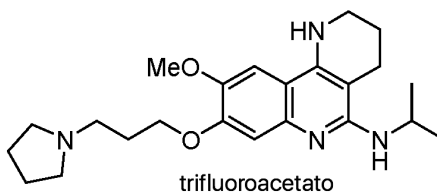
En un tubo sellado de 40 ml mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se añadió una mezcla de 1-[3-([5-cloro-9-metoxibenzo[h]1,6-naftiridin-8-il]oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-3) (210 mg, 0.56 mmol, 1.00 eq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (368 mg, 1.13 mmol, 2.00 eq.), 1,4-dioxano (10 ml),  $\text{MeNH}_2/\text{THF}$  (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.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$  (59 mg, 0.06 mmol, 0.10 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 100  $^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  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 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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)  $[M+1]^+$  m/z 367.2.

#### Etapa 2

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 ta 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)  $[M+1]^+$  m/z 371.1.

#### Ejemplo 27

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

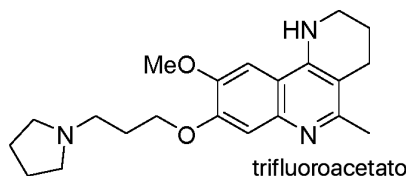


El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-([5-cloro-9-metoxibenzo[h]1,6-naftiridin-8-il]oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-3) siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 26, excepto que se usó propan-2-amina en lugar de metilamina en el Etapa 1. 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



#### Etapas 1

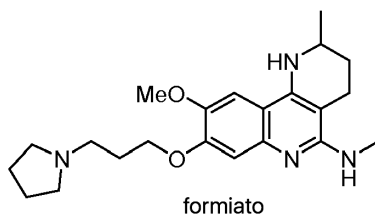
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 1-[3-({5-cloro-9-metoxibenzo[h]1,6-naftiridin-8-il}oxi)-propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-3) (220 mg, 0.59 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (20 ml), trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (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.

#### Etapas 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



#### Etapas 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 anhidro 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.

#### Etapas 2

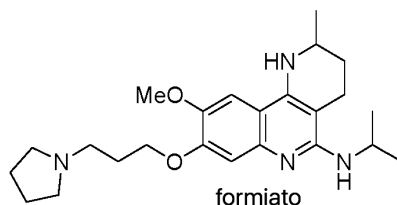
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 9-metoxi-N,2-dimetil-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi] benzo[h]1,6-naftiridin-5-amina (125 mg, 0.33 mmol, 1.00 eq.), metanol (10 ml) y Pd/C al 10 % (15 mg). La mezcla resultante se desgasificó y purgó con  $\text{H}_2$  durante varias horas 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)  $[M+1]^+$  m/z 385.3.

#### Ejemplo 30

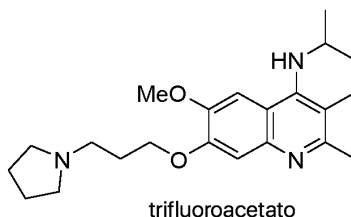
5 Síntesis de formiato de 9-metoxi-2-metil-N-(propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-5-amina



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  $\mu$ M, 19  $\times$  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)  $[M+1]^+$  m/z 413.3.

#### Ejemplo 31

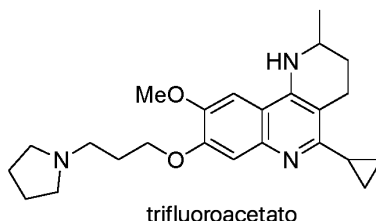
Síntesis de trifluoroacetato de 1-[3-((9-metoxi-2,5-dimetil-1H,2H,3H,4H-benzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi)propil]pirrolidina



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  $\mu$ M, 19  $\times$  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)  $[M+1]^+$  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)propil]pirrolidina



25 Etapa 1

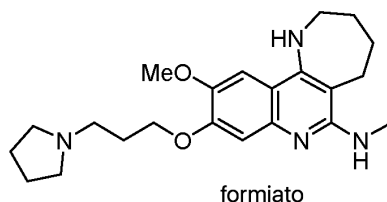
30 En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió 1-[3-(15-cloro-9-metoxi-2-metilbenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi]propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-4) (210 mg, 0.54 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (20 ml), ácido ciclopropilborónico (94 mg, 1.09 mmol, 2.00 eq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (356 mg, 1.09 mmol, 2.00 eq.) y posteriormente  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (63 mg, 0.05 mmol, 0.10 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a 110°C bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  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 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar el producto deseado de 1-[3-((5-ciclopropil-9-metoxi-2-metilbenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi)propil]pirrolidina como un sólido amarillo (135 mg, 63%). LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 392.2.

## Etapa 2

En una solución a ta 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

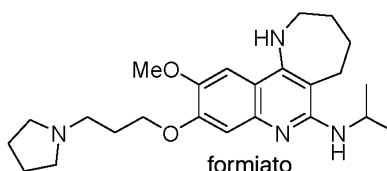
Síntesis de formiato de 10-metoxi-N-metil-9-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-6-amina



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

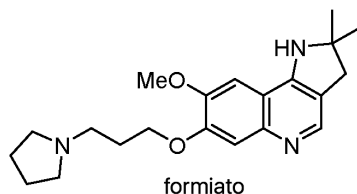
Síntesis de formiato de 10-metoxi-N-(propan-2-il)-9-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H,4H,5H-azepino[3,2-c]quinolin-6-amina



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

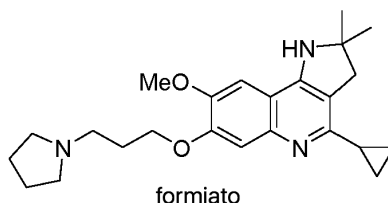


A una mezcla de 1-[3-([4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]quinolin-7-il]oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio III-2) (80.00 mg; 0.21 mmol) y zinc (300 mg, 4.6 mmol, 22 eq.) en MeOH se le añadió HCl acuoso (37%, 0.5 ml). La mezcla se dejó agitando a ta durante 72 h y se filtró 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)  $[M+1]^+$  m/z 356.2.

## 5 Ejemplo 36

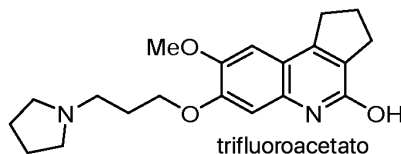
Síntesis de formiato de 1-[3-({4-ciclopropil-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrollo[3,2-c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina



Una mezcla de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirrollo[3,2-c]quinolin-7-il}oxi)propil]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  $K_2CO_3$  (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  $N_2$  durante 10 min. A la mezcla resultante se le añadió  $Pd_2(dba)_3$  (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  $i$ 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)  $[M+1]^+$  m/z 396.4.

## Ejemplo 37

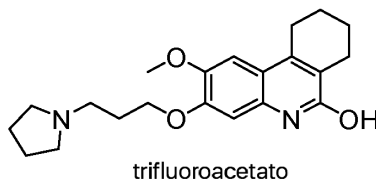
20 Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-ol



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  $H_2O$  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  $i$ PrOH al 20 %/ $CHCl_3$  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)  $[M+1]^+$  m/z 343.2.

## Ejemplo 38

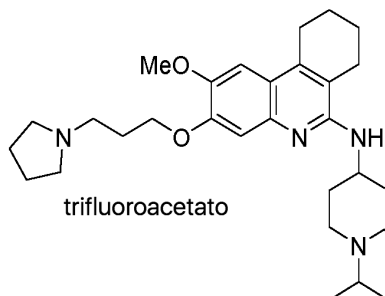
35 Síntesis de trifluoroacetato de 2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-ol



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)  $[M+1]^+$  m/z 375.2.

## Ejemplo 39

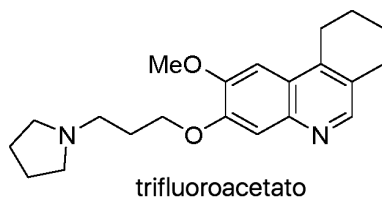
Síntesis de trifluoroacetato de 2-metoxi-N-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidro-fenantridin-6 amina



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidro-fenantridina (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)  $[M+1]^+$  m/z 481.4.
- 10

## Ejemplo 40

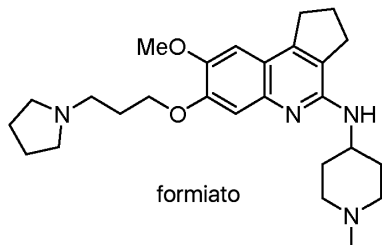
Síntesis de trifluoroacetato de 2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidro-fenantridina (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)  $[M+1]^+$  m/z 341.3.
- 20

## Ejemplo 41

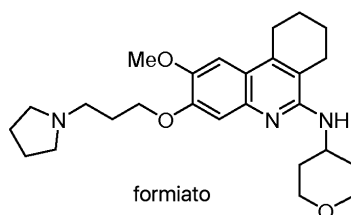
Síntesis de formiato de N-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}-1-metilpiperidin-4-amina



- 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)  $[M+1]^+$  m/z 439.4.
- 30

## Ejemplo 42

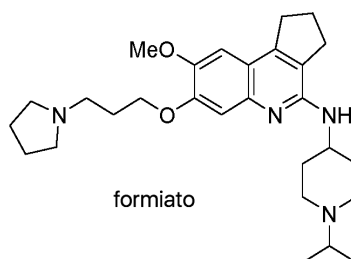
Síntesis de formiato de 2-metoxi-N-(oxan-4-il)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidro-fenantridina (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  $\mu$ M, 19  $\times$  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)  $[M+1]^+$  m/z 440.3.

#### Ejemplo 43

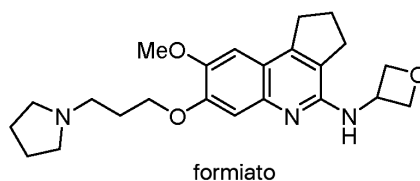
Síntesis de formiato de N-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}-1-(propan-2-il)piperidin-4-amina



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-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  $\mu$ M, 19  $\times$  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)  $[M+1]^+$  m/z 467.4.

#### Ejemplo 44

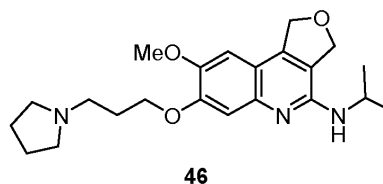
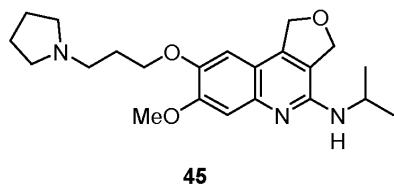
Síntesis de formiato de 8-metoxi-N-(oxetan-3-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}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  $\mu$ M, 19  $\times$  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)  $[M+1]^+$  m/z 398.3.

#### Ejemplos 45 y 46

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

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

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

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

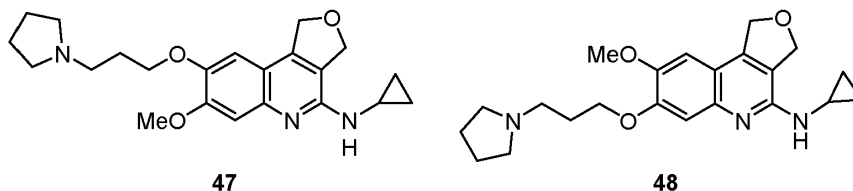
En un tubo sellado de 8 ml se añadió 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina y 1-[3-({4-cloro-7-metoxi-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-8-il}oxi)propil]pirrolidina (1:1, 330 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.), 1,4-dioxano seco (4 ml), propan-2-amina (269 mg, 4.56 mmol, 5.00 eq.), 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 quiral con las condiciones (columna Phenomenex Lux Cellulose-4, 21.2 x 250 mm; Fase móvil: 70% de n-Hexano (dietilamina 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 (Rt = 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.

La segunda fracción se recogió (Rt = 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)



47

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)propil]pirrolidina y 1-[3-({4-cloro-7-metoxi-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-8-il}oxi)propil]pirrolidina (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.

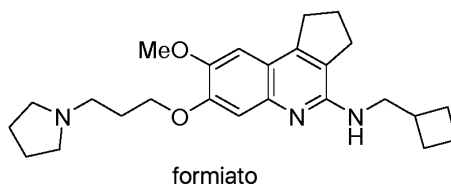
- 10 La mezcla cruda se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar una mezcla que contenía los dos productos deseados. Purificación de esta mezcla cruda por HPLC preparativa quiral con las condiciones (columna Phenomenex Lux Cellulose-4, 21.2 × 250 mm; Fase móvil: 70% de n-Hexano (dietilamina 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 (Rt = 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 (Rt = 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

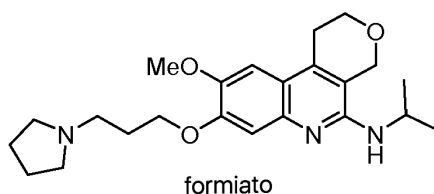


formiato

- 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 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



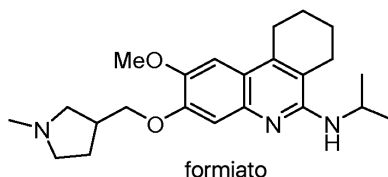
formiato

- 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)propil]pirrolidina (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.

- 35

## Ejemplo 51

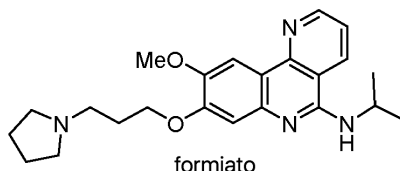
Síntesis de formiato de 2-metoxi-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]-N-(propan-2-il)-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina



- 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)  $[M+1]^+$  m/z 384.3.

## 10 Ejemplo 52

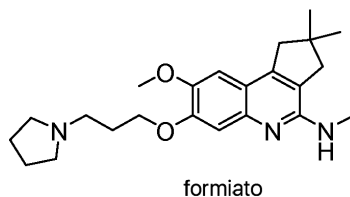
Síntesis de formiato de 9-metoxi-N-(propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]benzo[h]1,6-naftiridin-5-amina



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-({5-cloro-9-metoxibenzo[h]1,6-naftiridin-8-il)oxi}propil]pirrolidina (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)  $[M+1]^+$  m/z 395.3.

## Ejemplo 53

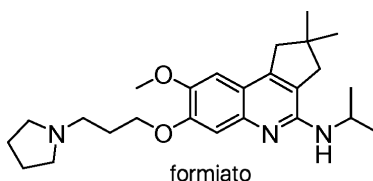
- 20 Síntesis de formiato de 8-metoxi-N,2,2-trimetil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 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)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  $\mu$ 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)  $[M+1]^+$  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

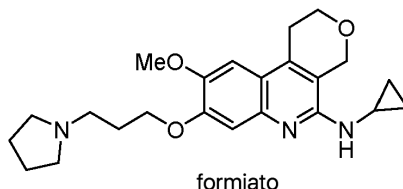




El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-4) y propan-2-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3. El producto crudo se purificó mediante 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.

## Ejemplo 55

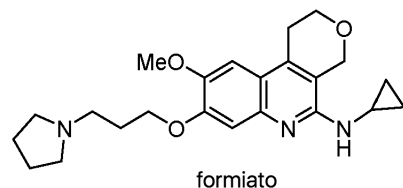
Síntesis de formiato de N-ciclopropil-9-metoxi-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,4H-pirano[3,4-c]-quinolin-5-amina



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.

## Ejemplo 56

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



## 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 dimetiletano (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 CuI (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 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 purificó mediante cromatografía 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>Ch) 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.

## 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.

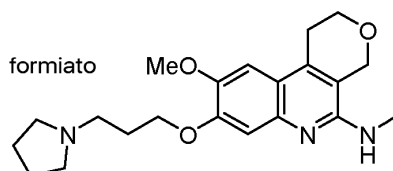
## Etapa 3

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> anhidro (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.). Después de agitar a -78 °C durante 20 min, el matraz de reacción se retiró del baño y se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces 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 blanco (33 mg, 19 %). LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 343.3.

#### Ejemplo 57

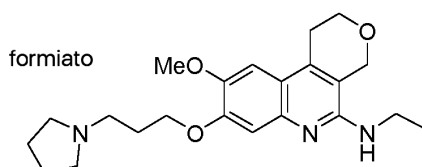
Síntesis de formiato de 9-metoxi-N-metil-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,4H-pirano[3,4-c]quinolin-5-amina



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)  $[M+1]^+$  m/z 372.2.

#### Ejemplo 58

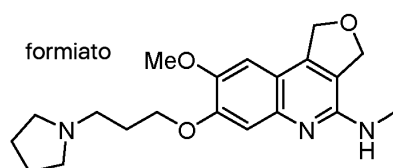
Síntesis de formiato de N-etil-9-metoxi-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,4H-pirano[3,4-c]quinolin-5-amina



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)  $[M+1]^+$  m/z 386.2.

#### Ejemplo 59

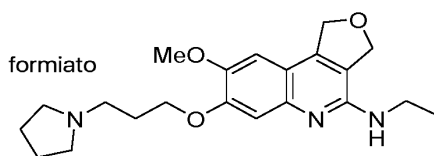
Síntesis de formiato de 8-metoxi-N-metil-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina



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  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$ , 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)  $[M+1]^+$  m/z 358.2.

#### Ejemplo 60

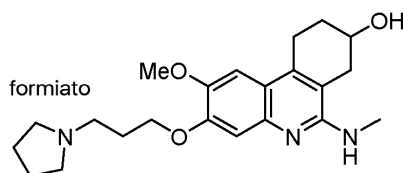
Síntesis de formiato de N-etil-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,3H-furo[3,4-c]quinolin-4-amina



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

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



#### Etapas 1

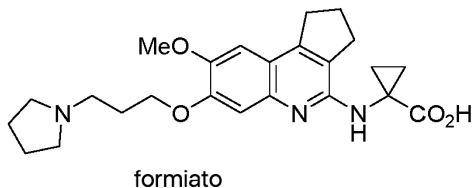
En un vial de tubo sellado de 40 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 8-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridina (Compuesto intermedio III-8) (1.00 g, 2.08 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano anhidro (10 ml), 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 ta, 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-il)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.

#### Etapas 2

En una solución a 0 °C de 8-(benciloxi)-2-metoxi-N-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)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 anhidro 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-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino) ciclopropano-1-carboxílico

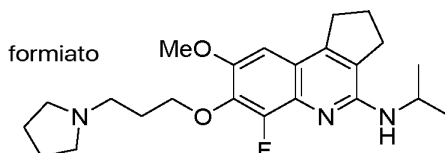


Una mezcla de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]-pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) (150 mg, 0.42 mmol, 1.00 eq.), 1,4-dioxano (5 ml) y t-BuONa (160 mg, 1.66 mmol, 4.00 eq.) en un vial de reacción de microondas se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. A la solución 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

reactor de microondas (130 °C, 2.5 h). La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se inactivó con H<sub>2</sub>O. La mezcla resultante se dejó en agitación a ta 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.

## Ejemplo 63

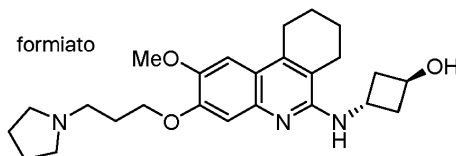
Síntesis de formiato de 6-fluoro-8-metoxi-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



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.

## Ejemplo 64

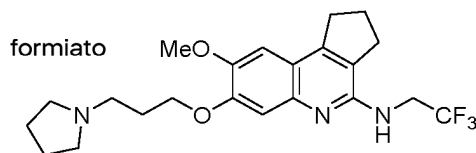
Síntesis de formiato de 3-({2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-il}amino)ciclobutan-1-ol



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.

## Ejemplo 65

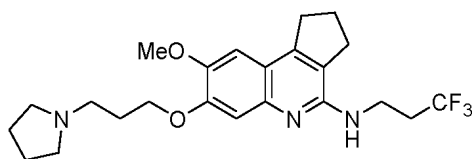
Síntesis de formiato de 8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



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 2,2,2-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

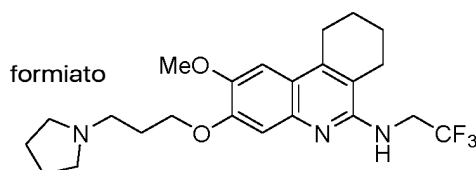
Síntesis de 8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



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.

#### Ejemplo 67

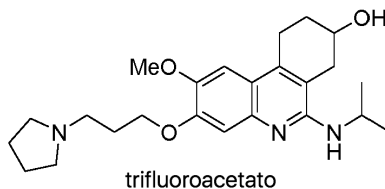
Síntesis de formiato de 2-metoxi-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-6-amina



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.

#### Ejemplo 68

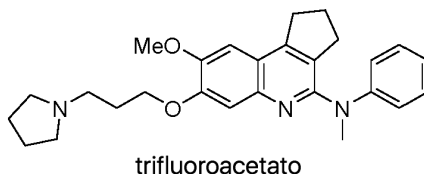
Síntesis de trifluoroacetato de 2-metoxi-6-[(propan-2-il)amino]-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8,9,10-tetrahidrofenantridin-8-ol



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) 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.

#### Ejemplo 69

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

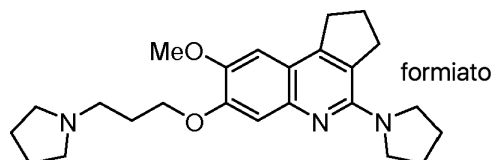


El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-({4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta-[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y N-metilanilina siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5, excepto que la solución de reacción se dejó en 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)  $[M+1]^+$  m/z 432.2.

## 5 Ejemplo 70

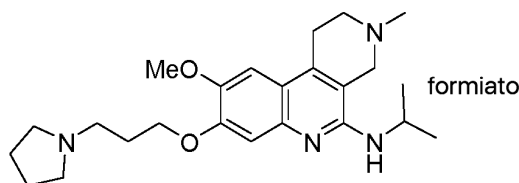
Síntesis de formiato de 1-{8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}pirrolidina



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)  $[M+1]^+$  m/z 396.2.

## 15 Ejemplo 71

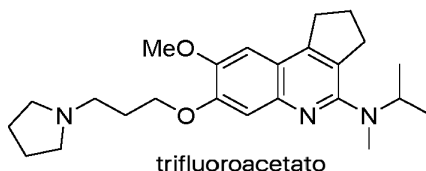
Síntesis de formiato de 9-metoxi-3-metil-N-(propan-2-il)-8-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H,4H-benzo[c]2,7-naftiridin-5-amina



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)  $[M+1]^+$  m/z 413.3.

## Ejemplo 72

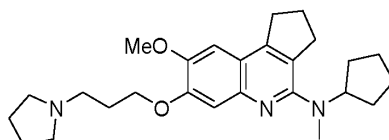
Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-N-metil-N-(propan-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



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)  $[M+1]^+$  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

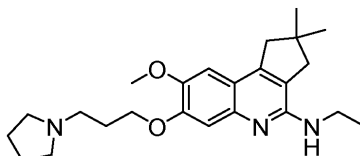


trifluoroacetato

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. 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

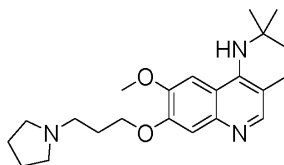


formiato

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

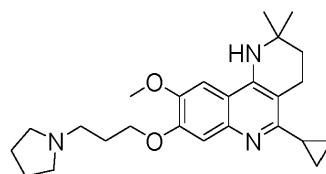


Formiato

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.

## 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

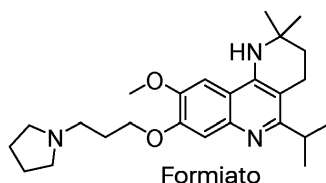


Formiato

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 ciclopropilborónico (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



Formiato

## 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 ta 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.

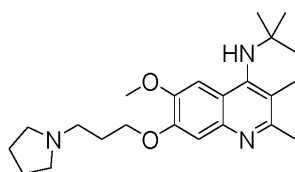
## Etapa 2

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



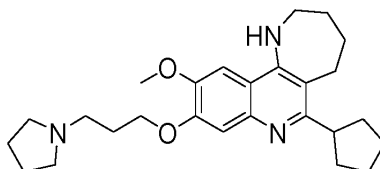


Formiato

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

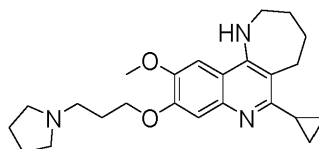


triflato

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 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-il)oxi)propil]pirrolidina

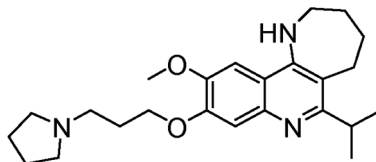


trifluoroacetato

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)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]propil)trifluoroacetato de pirrolidina

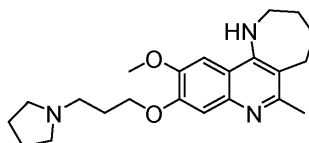


trifluoroacetato

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)propil]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)propil]pirrolidina

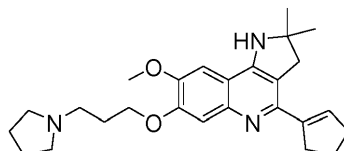


trifluoroacetato

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)propil]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-pirrólo[3,2-c]quinolin-7-il]oxilpropil]pirrolidina



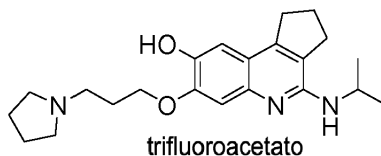
Formiato

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-pirrólo[3,2-c]quinolin-7-il]oxi)propil]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 dicloropalladio (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)  $[M+1]^+$  m/z 422.1.

#### Ejemplo 84

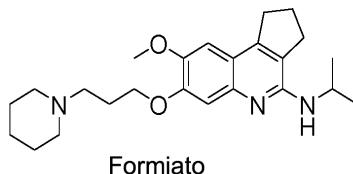
Síntesis de trifluoroacetato de 4-[(propan-2-il)amino]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-8-ol



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  $\mu$ M, 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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)  $[M+1]^+$  m/z 370.3.

#### Ejemplo 85

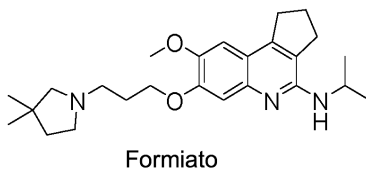
Síntesis de formiato de 8-metoxi-7-[3-(piperidin-1-il)propoxi]-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



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  $\mu$ M, 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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)  $[M+1]^+$  m/z 398.3.

#### Ejemplo 86

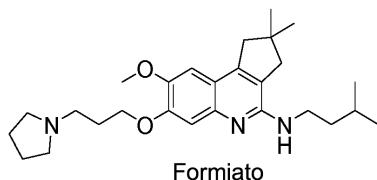
Síntesis de formiato de 7-[3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)propoxi]-8-metoxi-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



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  $\mu$ M, 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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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), 1.08 (s, 6H). LCMS (ES) m/z 412.3  $[M+1]^+$ .

## Ejemplo 87

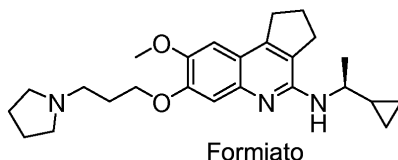
Síntesis de formiato de 8-metoxi-2,2-dimetil-N-(3-metilbutil)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 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)propil]pirrolidina (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 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  $\mu$ 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 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

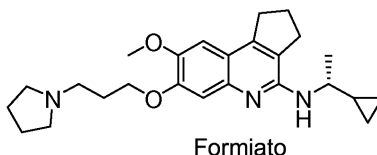
Síntesis de formiato de N-[(1S)-1-ciclopropiletil]-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 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)-1-ciclopropiletilano-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  $\mu$ M, 19  $\times$  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 <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO)  $\delta$  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

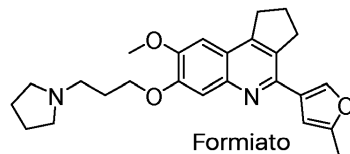
Síntesis de formiato de N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 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)-1-ciclopropiletilano-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  $\mu$ M, 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)  $\delta$  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-dioxaborolano-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 ta 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-dioxaborolano-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-dioxaborolano-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 ta 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

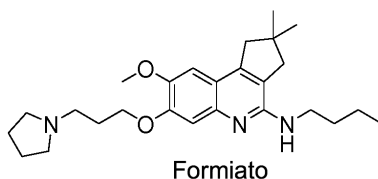
En una solución bajo agitación de 4-[8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il]furan-2-carboxilato de metilo (330 mg, 0.73 mmol, 1.00 eq.) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió LiAlH<sub>4</sub> (56 mg, 1.46 mmol, 2.00 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y luego 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-il)metanol (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 ta. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, XBridge 5 µm, 19 x 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

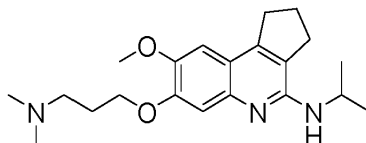


El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-([4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il]oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-4) y 1-butanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 anterior. La mezcla de reacción se filtró y se concentró 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 x 150 mm, Waters; elución

en gradiente de MeCN al de 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)  $[M+1]^+$  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

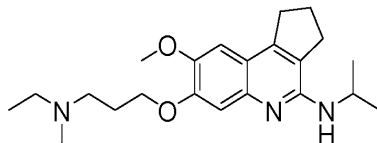


Formiato

- 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  $\mu$ M, 19  $\times$  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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 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-(dietilamino)propoxi]-8-metoxi-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina

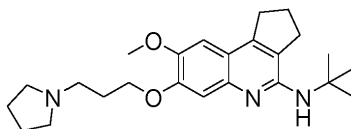


Formiato

- El compuesto del título se preparó a partir de [3-([4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il]oxi)propil] dietilamina (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  $\mu$ m, 19  $\times$  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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 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)  $[M+1]^+$  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



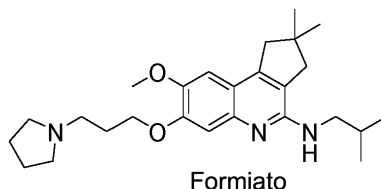
Formiato

- 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  $^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 3 h. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire 5  $\mu$ M, 19  $\times$  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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)  $[M+1]^+$   $m/z$  398.2.

#### Ejemplo 95

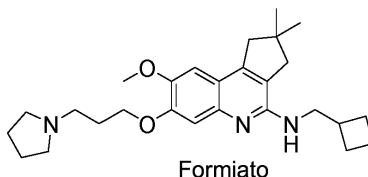
- 5 Síntesis de formiato de N-isobutil-8-metoxi-2,2-dimetil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 10 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

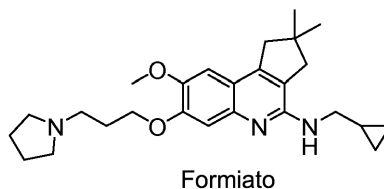
- 15 Síntesis de formiato N-(ciclobutilmetil)-8-metoxi-2,2-dimetil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 20 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)  $[M+1]^+$   $m/z$  438.1.

#### Ejemplo 97

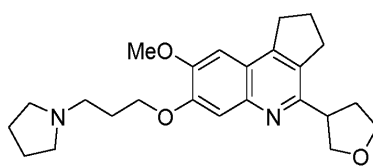
Síntesis de formiato de N-(ciclopropilmetil)-8-metoxi-2,2-dimetil-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 30 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)  $[M+1]^+$   $m/z$  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

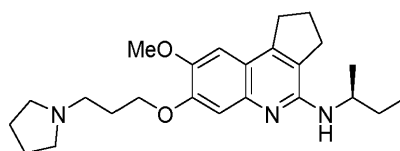


Formiato

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-(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 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.

## 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

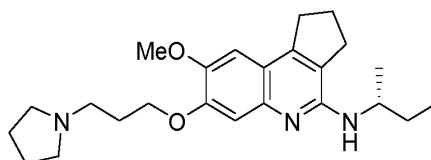


Formiato

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 (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.

## 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



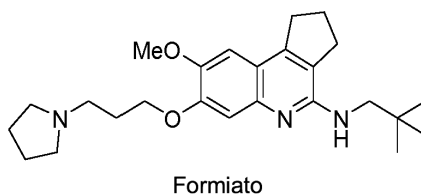
Formiato

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 (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.



## Ejemplo 101

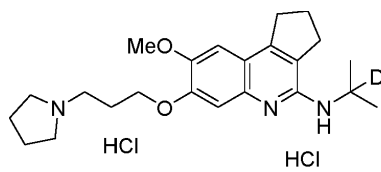
Síntesis de formiato de N-(2,2-dimetilpropil)-8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



- 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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)  $[\text{M}+1]^+$   $m/z$  412.3.

## Ejemplo 102

- Síntesis de clorhidrato de 8-metoxi-N-[(2- $^2\text{H}$ )propan-2-il]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



## Etapa 1

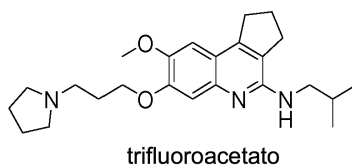
- En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, se colocó una mezcla de litio(deuterio)-5-alumano (287.7 mg, 6.85 mmol, 0.50 eq.) en tetrahydrofurano (30 ml). A la mezcla se añadió gota a gota N-(propan-2-iliden)hidroxilamina (1.0 g, 13.68 mmol, 1.00 eq.). La solución resultante se agitó durante 4 h a 70  $^{\circ}\text{C}$ . Después de enfriar a 0  $^{\circ}\text{C}$ , 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  $^{\circ}\text{C}$  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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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)  $[\text{M}+1]^+$   $m/z$  385.2.

## Ejemplo 103

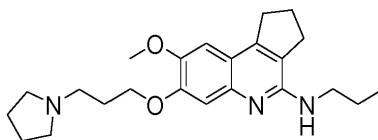
Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-N-(2-metilpropil)-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)  $[\text{M}+1]^+$  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

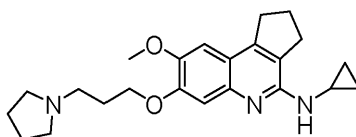


Ácido trifluoroacético

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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)  $[\text{M}+1]^+$  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

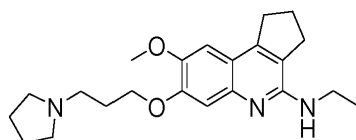


Ácido trifluoroacético

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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)  $[\text{M}+1]^+$  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

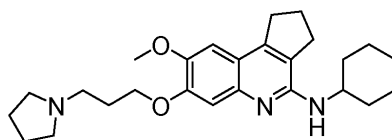


Ácido trifluoroacético

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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 370.2.

#### 10 Ejemplo 107

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

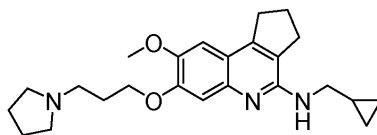


Ácido trifluoroacético

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  $\text{N}_2$  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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)  $[M+1]^+$   $m/z$  424.4.

#### 25 Ejemplo 108

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

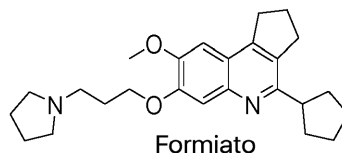


Ácido trifluoroacético

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 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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)  $[M+1]^+$   $m/z$  396.4.

#### Ejemplo 109

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

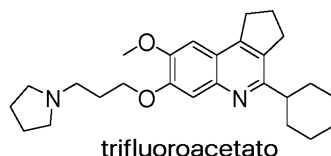


Formiato

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-(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 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

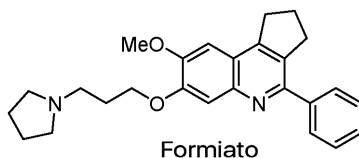
Síntesis de trifluoroacetato de 1-[3-({4-ciclohexil-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina



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 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

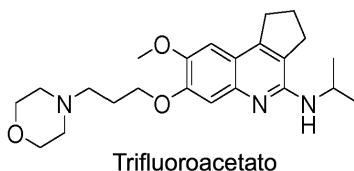
Síntesis de formiato de 1-[3-({8-metoxi-4-fenil-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il}oxi)propil]pirrolidina



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

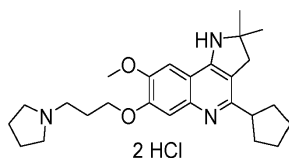
Síntesis de trifluoroacetato de 8-metoxi-7-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



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 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  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)  $[\text{M}+1]^+$   $m/z$  400.2.

#### Ejemplo 113

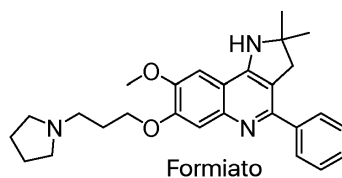
Síntesis de clorhidrato de 1-[3-([4-ciclopentil-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirroló[3,2-c]quinolin-7-il]oxi)propil] pirrolidina



Una solución de 1-[3-([4-(ciclopent-1-en-1-il)-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirroló[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)  $[\text{M}+1]^+$   $m/z$  424.1.

#### Ejemplo 114

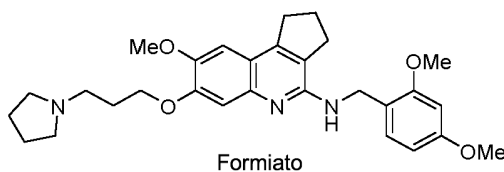
Síntesis de formiato de 1-[3-([8-metoxi-2,2-dimetil-4-fenil-1H,2H,3H-pirroló[3,2-c]quinolin-7-il]oxi)propil]pirrolidina



El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-([4-cloro-8-metoxi-2,2-dimetil-1H,2H,3H-pirroló[3,2-c]quinolin-7-il]oxi)propil]pirrolidina (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 ambos disolventes contienen ácido clorhídrico al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ES)  $[\text{M}+1]^+$   $m/z$  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

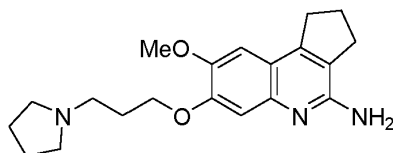


El compuesto del título se preparó a partir de 1-[3-([4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il]oxi)propil] pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 anterior, excepto que la mezcla de reacción se dejó en agitación a 140  $^{\circ}\text{C}$  bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  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

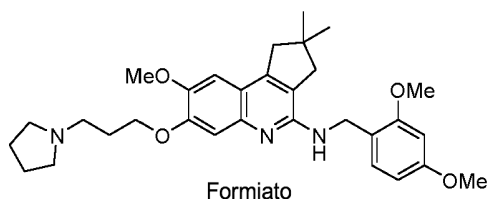


Formiato

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  $\times$  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 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

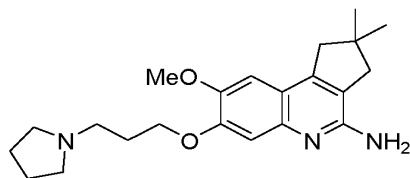


Formiato

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 (2,4-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  $\times$  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 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

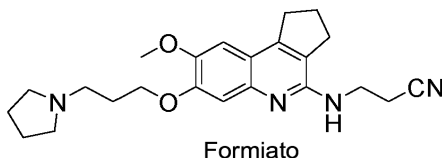


Formiato

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 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  $\times$  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 370.1.

## Ejemplo 119

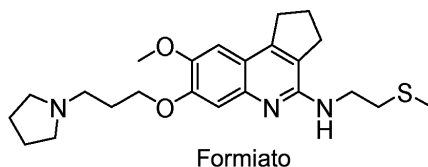
Síntesis de formiato de 3-({8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il}amino)propano nitrilo



- 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, 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] m/z 395.2.

## Ejemplo 120

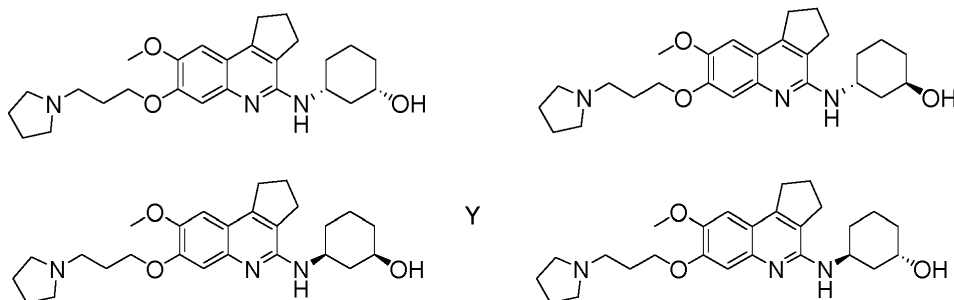
Síntesis de formiato de 8-metoxi-N-[2-(metilsulfanil)etil]-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-amina



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



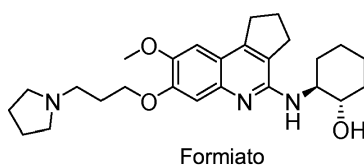
(Mezcla 1:1 como sal de formiato) (Mezcla 1:1 como sal de formiato)

- 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.

## Ejemplo 122

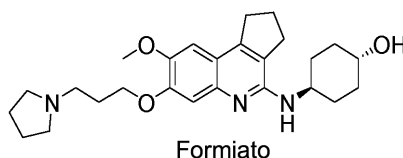
- 10 Síntesis de formiato de (1S,2S)-2-((8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amonio) ciclohexano-1-ol



- 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.

## Ejemplo 123

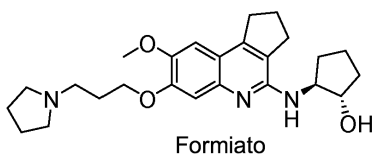
Síntesis de formiato de (1R,4R)-4-((8-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-4-il)amino) ciclohexano -1-ol



- 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.

## 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



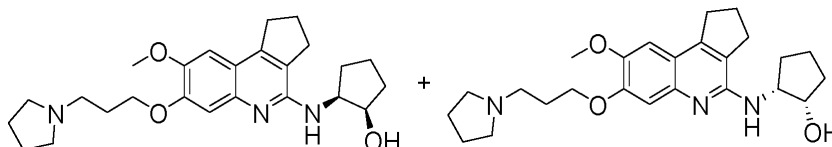
- 40 Los compuestos del título se prepararon a partir de 1-[3-((4-cloro-8-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[c]quinolin-7-il)oxi)propil]pirrolidina (Compuesto intermedio II-1) y (1R,2R)-2-aminociclopentan-1-ol, siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, excepto que la mezcla 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)  $[M+1]^+$  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)ciclopentano-1-ol como sal de formiato

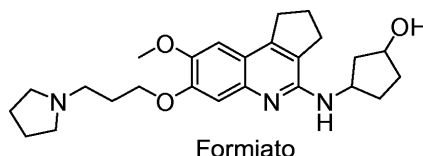


Mezcla 1:1 en forma de sal de formiato

- 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-ciclopentano-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)  $[M+1]^+$  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)ciclopentano-1-ol



- 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-aminociclopentano-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)  $[M+1]^+$  m/z 426.1.

#### 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 perlasceptoras. Las perlas donantes están conjugadas con estreptavidina y se unen a la biotina en el péptido. Las perlasceptoras 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 péptido, las perlasceptoras se unirán al péptido. Tras la unión, las perlasceptoras 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 incubó 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.)
- 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  $CI_{50}$ . Los valores de  $CI_{50}$  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 criopreservadas 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 (1-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. Después 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 anhidro 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

5 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.

Composición de la solución oftálmica

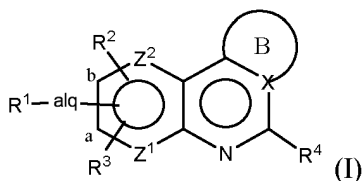
10 Para preparar una composición de solución oftálmica farmacéutica, se mezclan 100 mg de un compuesto divulgado en el presente documento con 0.9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtra usando un filtro de 0.2 micras. La solución isotónica resultante se incorpora luego en unidades de administración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

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

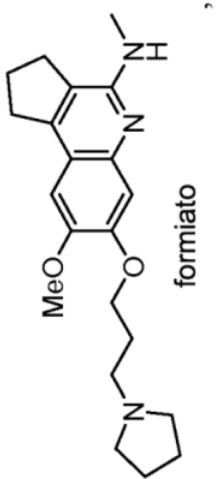
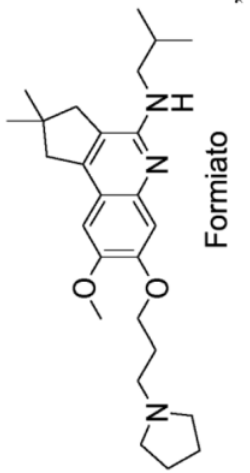
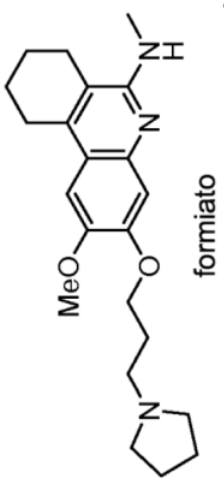
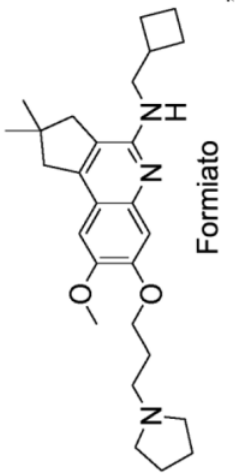
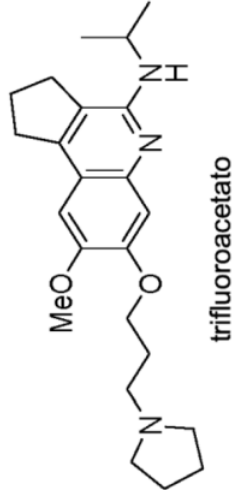
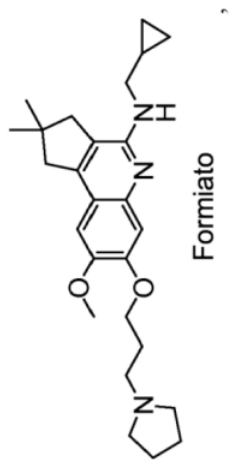
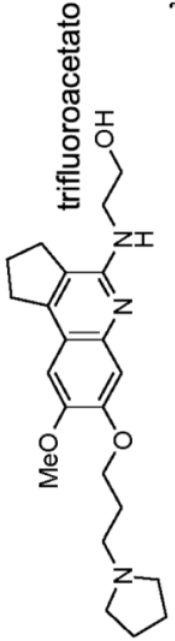
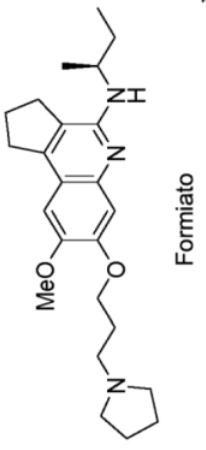
1. Un compuesto de fórmula (I):



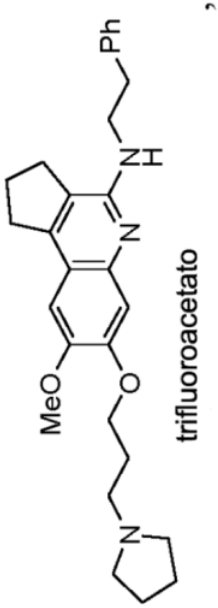
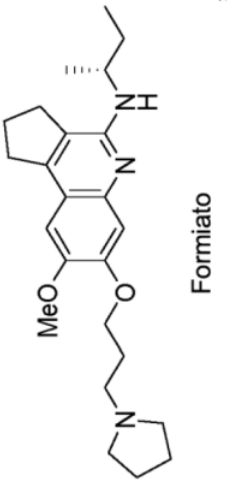
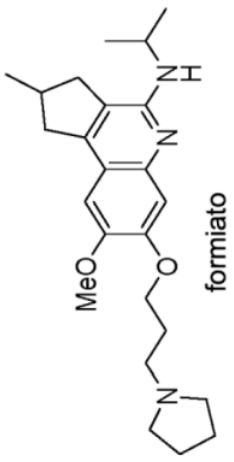
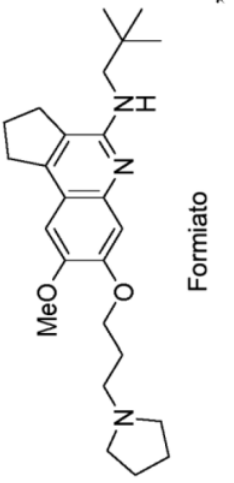
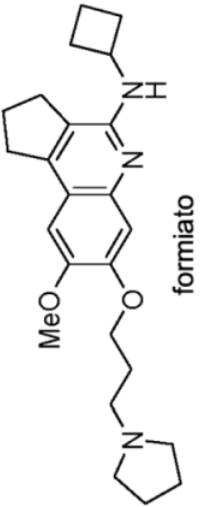
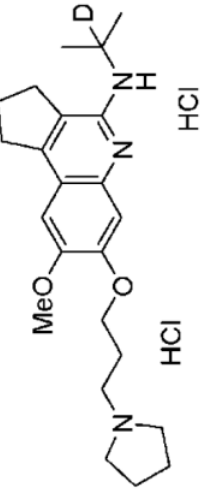
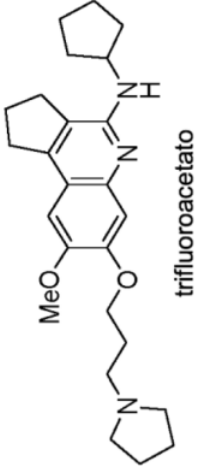
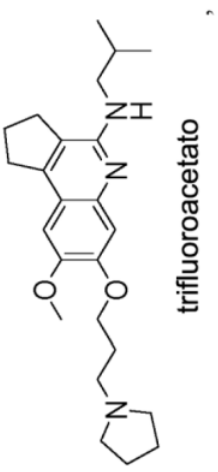
en el que:

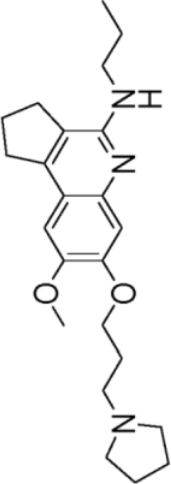
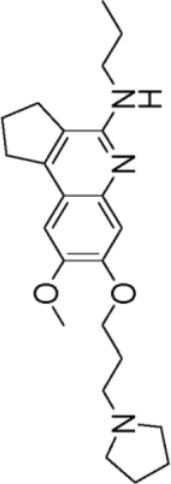
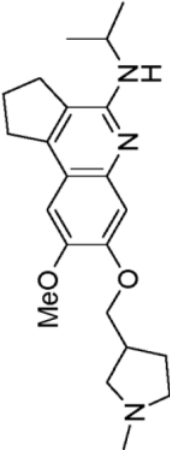
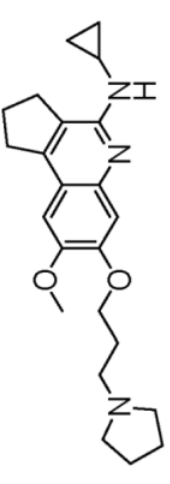
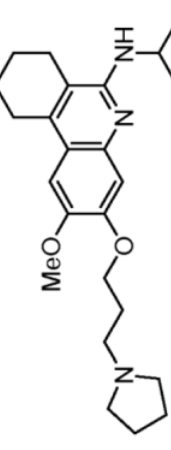
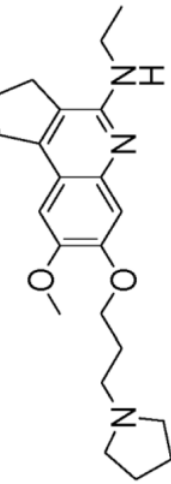
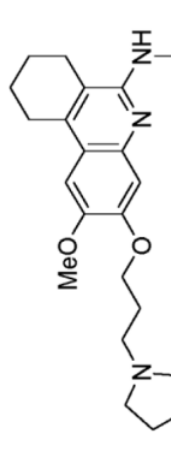
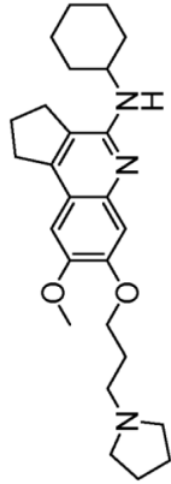
- 5      $Z^1$  y  $Z^2$  son independientemente C (cuando  $R^2$  o  $R^3$  están unidos a ellos), CH o N;  
 alq es alquileo en el que uno o dos átomos de carbono de la cadena de alquileo están opcionalmente reemplazados por NR, O, S o  $SO_2$  (en el que R es hidrógeno o alquilo), y la cadena de alquileo está sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi y alcoxi, y en el que -alq- $R^1$  está unido al carbono (a) o (b);
- 10    en el que alq en -(alq)- $R^1$  es  $-(CH_2)_2^*$ ,  $-(CH_2)_3^*$ ,  $-(CH_2)_4^*$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2^*$ ,  $^*-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-O-(CH_2)^*$ ,  $-O-(CH_2)_2^*$ ,  $-O-(CH_2)_3^*$ ,  $-OCH_2CH(F)CH_2^*$ ,  $-OCH_2CH(OCH_3)CH_2^*$ , o  $-OCH_2CH(OCF_3)CH_2^*$ , en los que \* indica el punto de unión a - $R^1$ ;
- 15     $R^1$  es  $-NR^6R^7$  (en el que  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi o ciano;  
 heterociclilo no sustituido, heterociclilo sustituido con 1, 2 o 3 de  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  en el que  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  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     $R^2$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi o ciano;  
 $R^3$  es hidrógeno, alquilo, halo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino o ciano;  
 $R^4$  es alquilo (opcionalmente sustituido con uno a nueve deuterio), o  $NR^eR^f$  (en el que  $R^e$  es hidrógeno o alquilo y  $R^f$  es hidrógeno, alquilo, alquilo deuterado, alquiloalquilo, acilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi, aminoalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo), en el que el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo solos o como parte del cicloalquilalquilo, el aralquilo, el heteroaralquilo y el heterocicilalquilo en  $R^f$  no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 de  $R^g$ ,  $R^h$  y  $R^i$ , en el que  $R^g$ ,  $R^h$  y  $R^i$  se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo y haloalcoxi, y en el que el alquileo del aralquilo, el heteroaralquilo, el heterocicilalquilo y el cicloalquilalquilo en  $R^f$  está opcionalmente sustituido con uno a nueve deuterios;
- 25    X es carbono o nitrógeno; y  
 el anillo B es fenilo, cicloalquilo de 5 o 6 miembros, espirocicloalquilo, espiroheterocicloamino o heterociclilo 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  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  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;
- 30    o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 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  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  en los que  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi.
- 40    3. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el anillo B es un heterociclilo saturado de 5, 6 o 7 miembros no sustituido o un heterociclilo 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 los que  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^l$  y  $R^m$  se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi.
- 45    4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $Z^1$  y  $Z^2$  son independientemente C o CH.
- 50    5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que -alq- $R^1$  está unido al carbono (a) y  $R^2$  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  $R^1$  es  $-NR^6R^7$ , en el que  $-NR^6R^7$  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  $R^1$  es un heterociclilo no sustituido o un heterociclilo sustituido con 1, 2 o 3 de  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  en el que  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxi, alcoxi y halo.

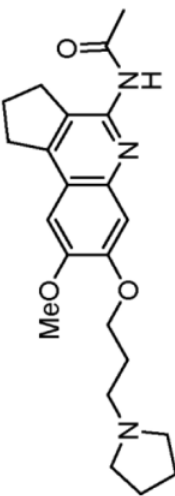
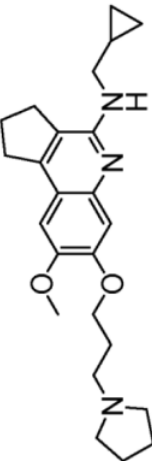
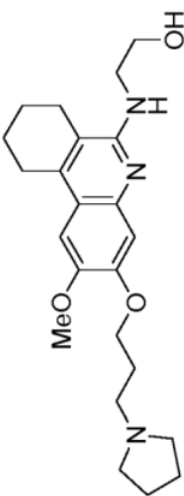
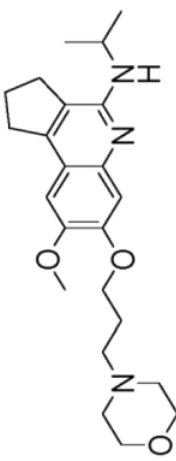
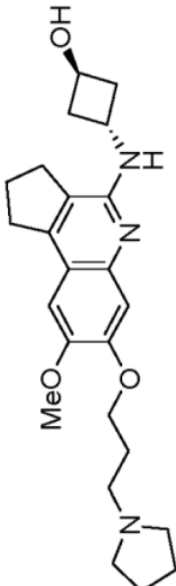
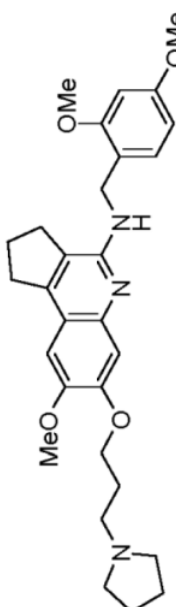
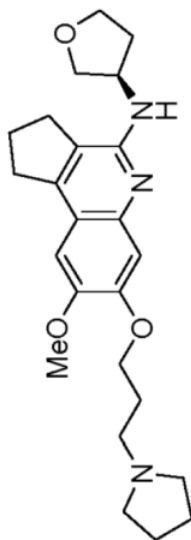
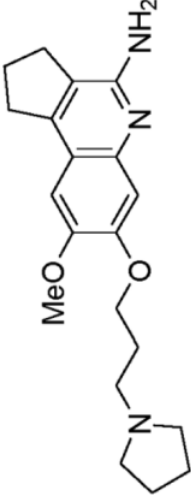
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>2</sup> es alquilo, halo o alcoxi.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> 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, heterociclilo o heterociclilalquilo), en el que el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo 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
- 10 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, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, ciano, carboxi, alcocarbonilo y haloalcoxi.
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, heterociclilo o heterociclilalquilo), en el que el cicloalquilo, el arilo, el
- 15 heteroarilo y el heterociclilo 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, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, ciano, carboxi, alcocarbonilo y haloalcoxi.
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.
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
- 25 independientemente entre alquilo, hidroxilo, 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.
14. El compuesto de la reivindicación 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> es -NH-heterociclilo, en el que el heterociclilo 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, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi, preferiblemente R<sup>4</sup> es -NH-piperidin-4-ilo, -NH-tetrahidropiran-4-ilo, -NH-oxetan-3-ilo, -NH-tetrahidrofuran-3-ilo, -NH-(2,6-dimetiltetra-
- 30 hidropiran-4-ilo) o -NH-(1-alquilpiperidin-4-ilo).
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, hidroxilo, 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, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo y
- 40 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.
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-hidroximetilpropilo), -NH-(2-metoxietilo), -NH-(2-metoxipropilo), -NH-(2-metoximetilpropilo), o -NH-(2-metoxibutilo).
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 heterociclilo 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, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo y
- 50 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>-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).
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

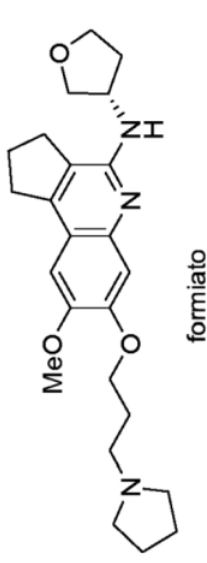
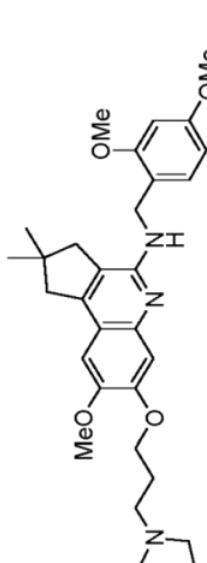
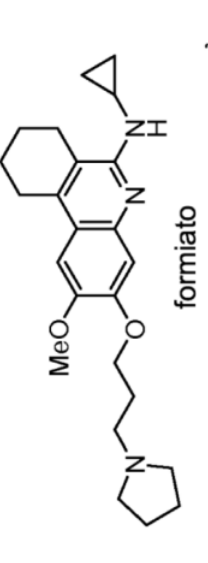
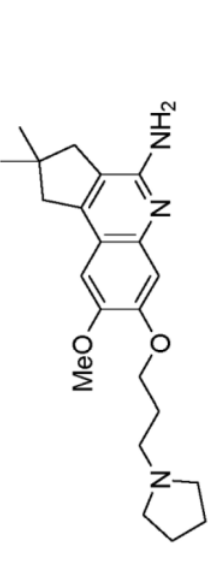
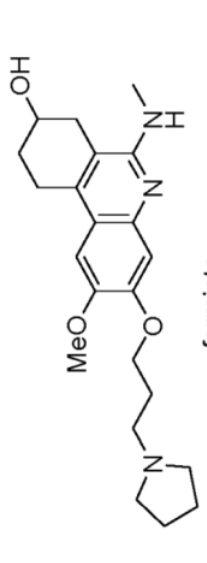
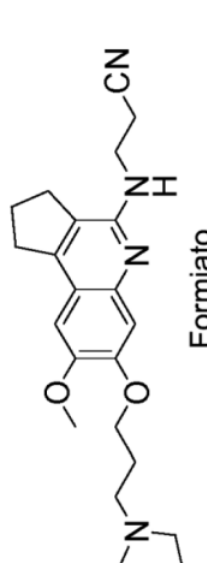
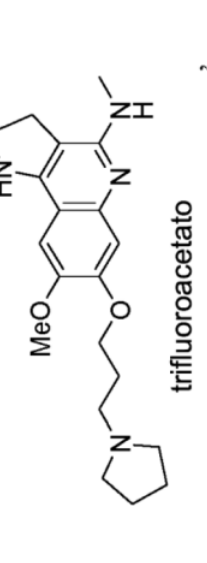
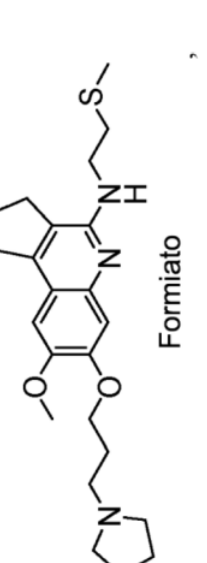
1	 <p>formiato</p>	95	 <p>Formiato</p>
2	 <p>formiato</p>	96	 <p>Formiato</p>
3	 <p>trifluoroacetato</p>	97	 <p>Formiato</p>
4	 <p>trifluoroacetato</p>	99	 <p>Formiato</p>

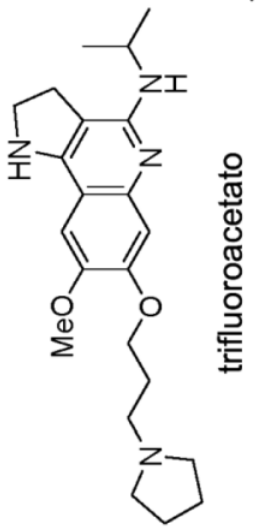
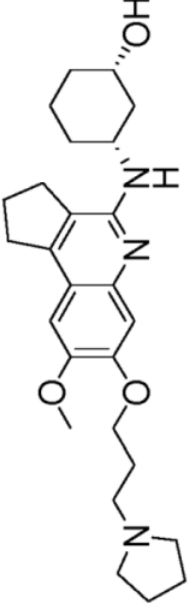
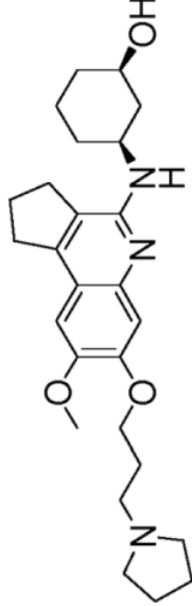
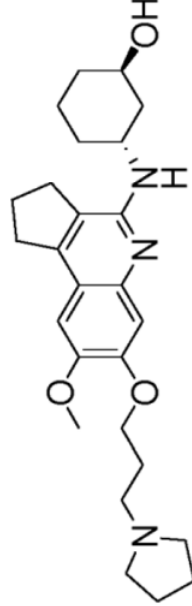
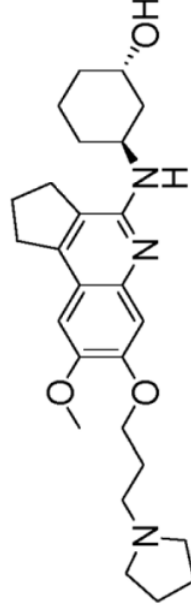


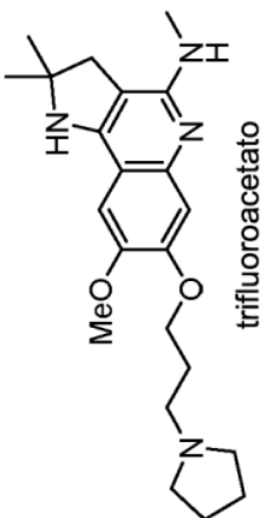
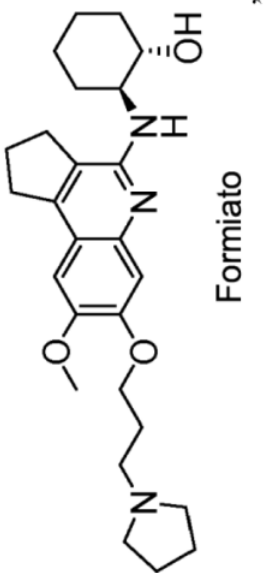
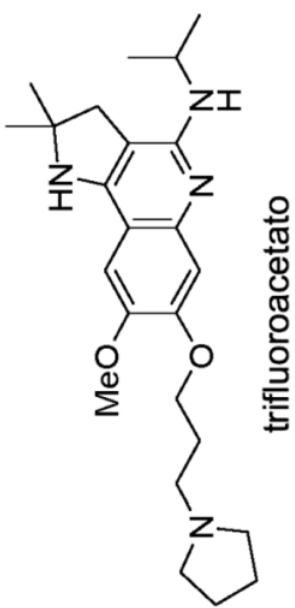
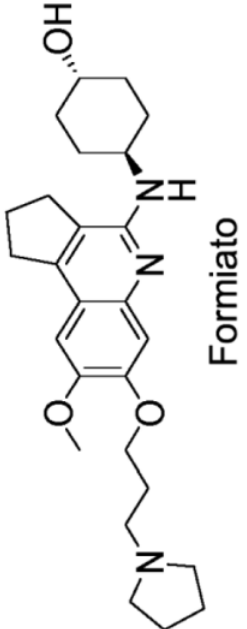
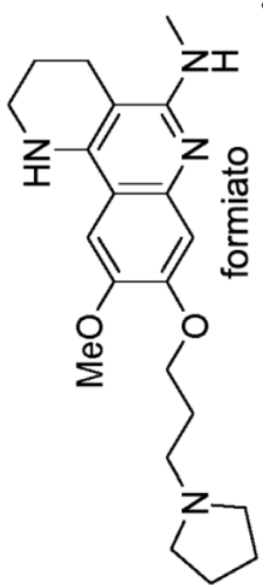
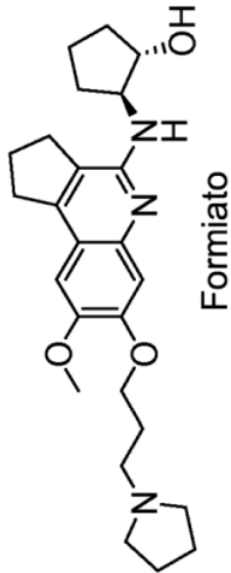
5	100	 trifluoroacetato ,	 Formiato ,
6	101	 formiato ,	 Formiato ,
7	102	 formiato ,	 HCl ,
8	103	 trifluoroacetato ,	 trifluoroacetato ,

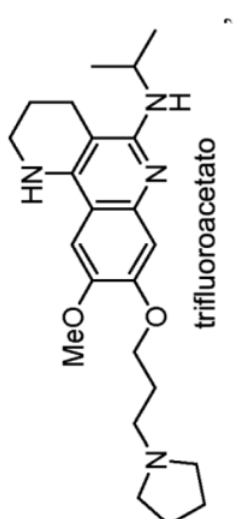
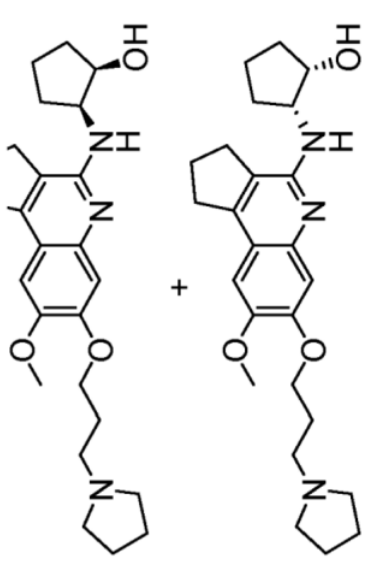
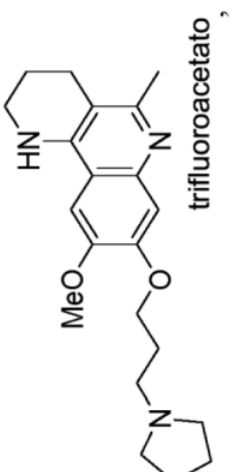
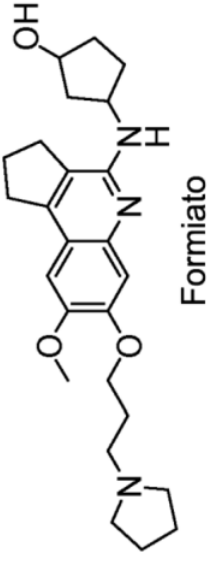
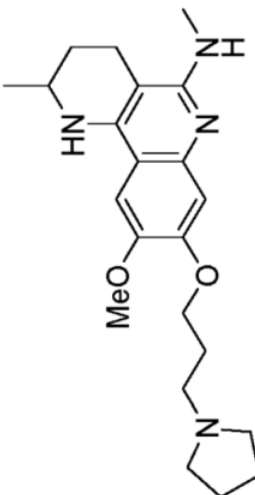
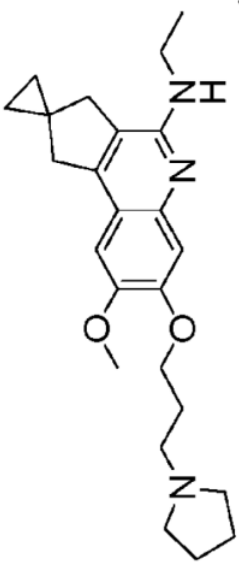
9	 <p>trifluoroacetato ,</p>	104	 <p>Ácido trifluoroacético ,</p>
11	 <p>trifluoroacetato ,</p>	105	 <p>Ácido trifluoroacético ,</p>
12	 <p>trifluoroacetato ,</p>	106	 <p>Ácido trifluoroacético ,</p>
13	 <p>formiato ,</p>	107	 <p>Ácido trifluoroacético ,</p>

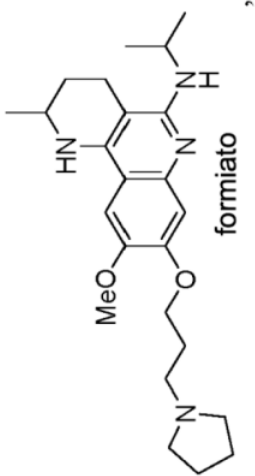
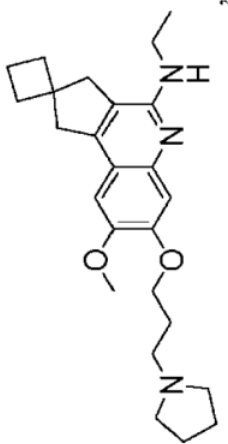
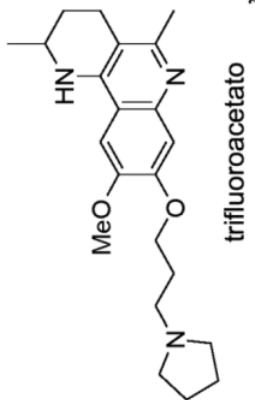
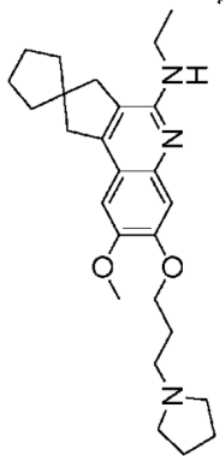
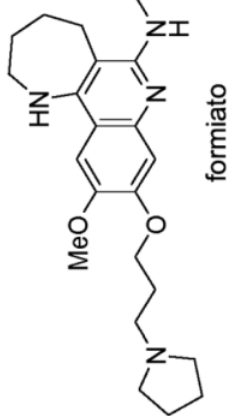
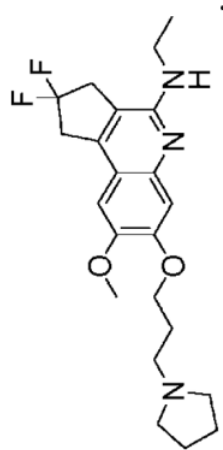
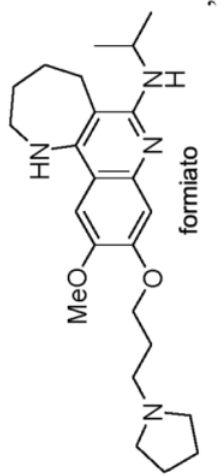
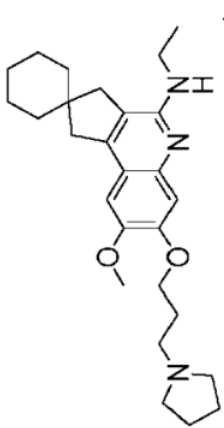
14	 <p>trifluoroacetato ,</p>	108	 <p>Ácido trifluoroacético ,</p>
15	 <p>formiato ,</p>	112	 <p>Trifluoroacetato ,</p>
16	 <p>trifluoroacetato ,</p>	115	 <p>Formiato ,</p>
17	 <p>formiato ,</p>	116	 <p>Formiato ,</p>

18	 <p>formiato</p>	117	 <p>Formiato</p>
19	 <p>formiato</p>	118	 <p>Formiato</p>
20	 <p>formiato</p>	119	 <p>Formiato</p>
22	 <p>trifluoroacetato</p>	120	 <p>Formiato</p>

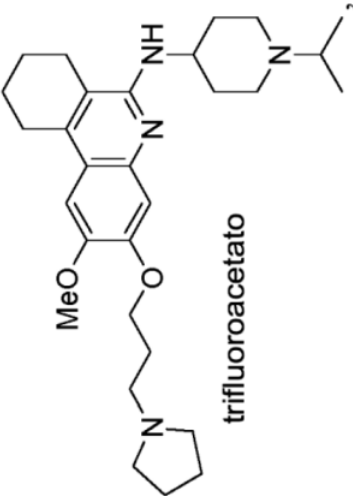
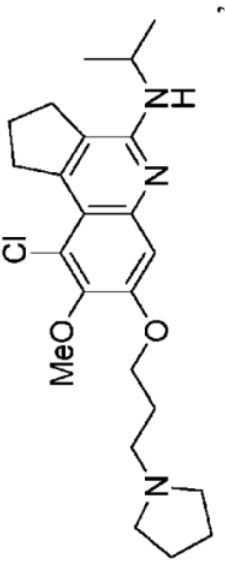
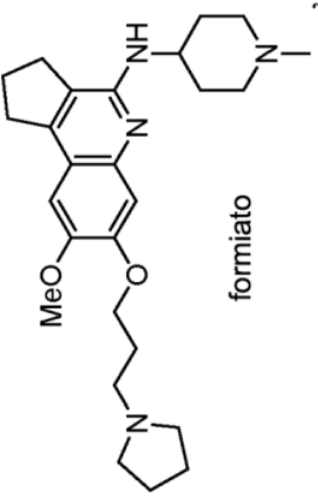
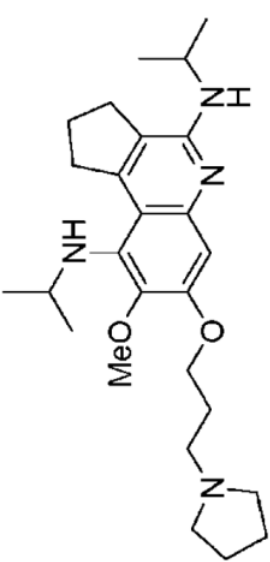
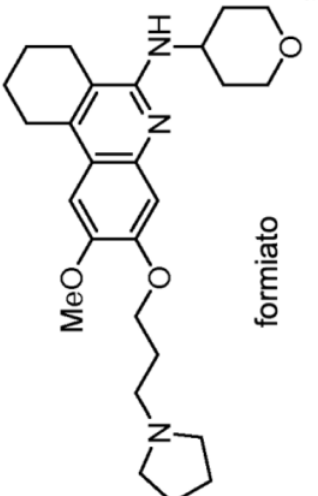
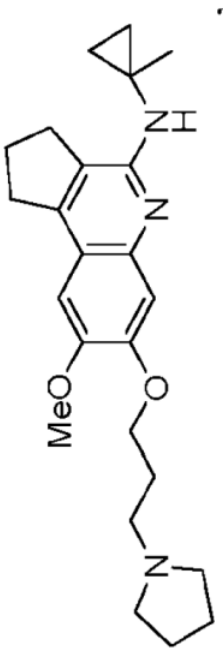
23	 <p>trifluoroacetato</p>	121	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  <p>(1:1 mezcla como sal de formiato)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>y</p> </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  <p>(1:1 mezcla como sal de formiato)</p> </div> </div>
----	---	-----	--

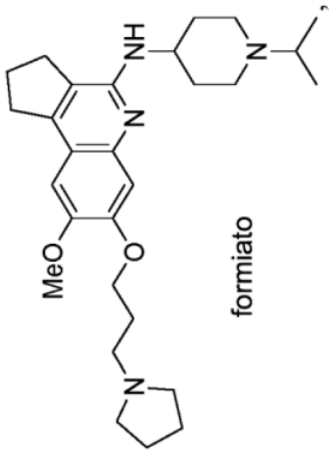
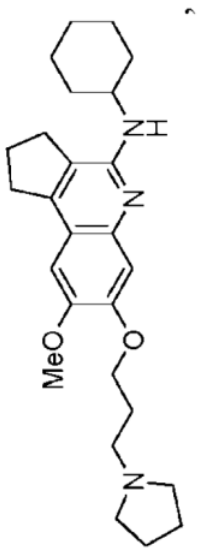
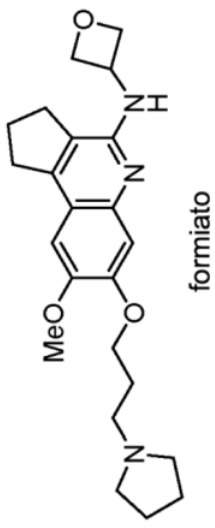
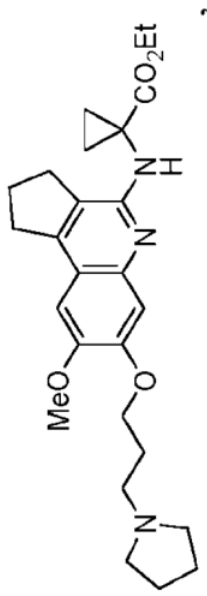
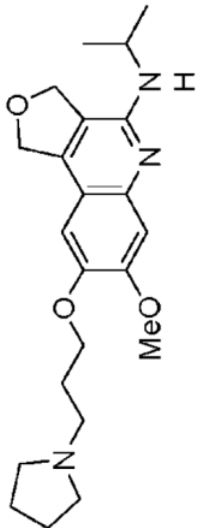
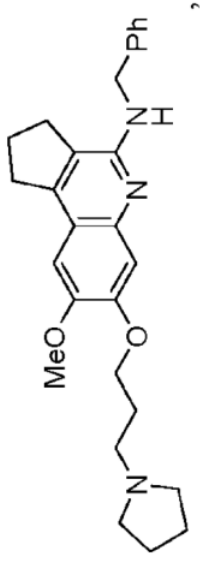
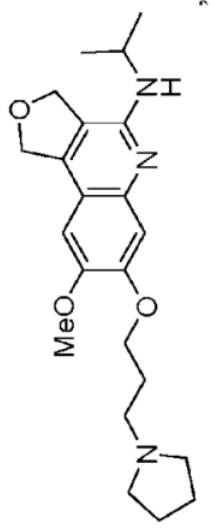
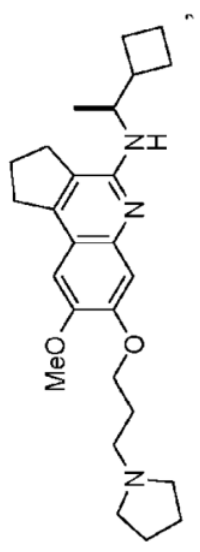
24	 trifluoroacetato	122	 Formiato
25	 trifluoroacetato	123	 Formiato
26	 formiato	124	 Formiato

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

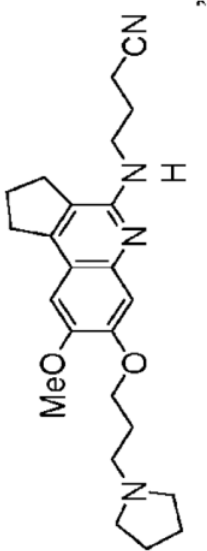
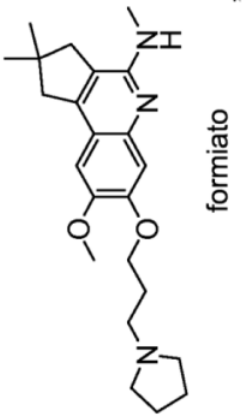
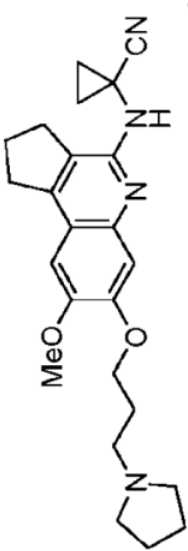
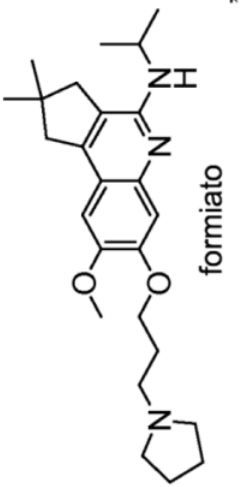
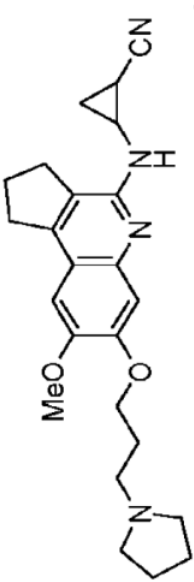
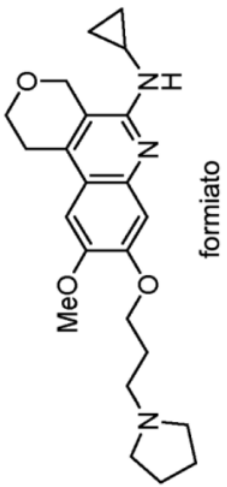
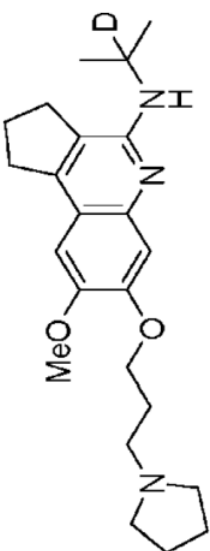
30	 <p>formiato</p>	135	
31	 <p>trifluoroacetato</p>	136	
33	 <p>formiato</p>	137	
34	 <p>formiato</p>	138	

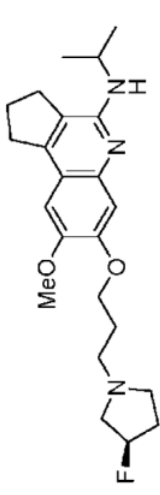
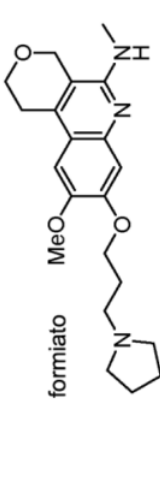
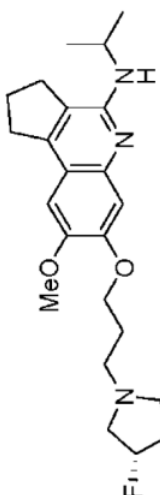
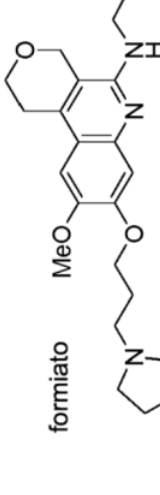
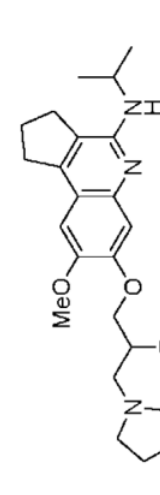
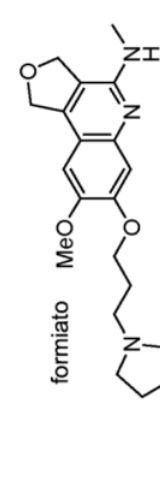
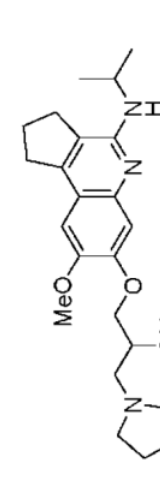
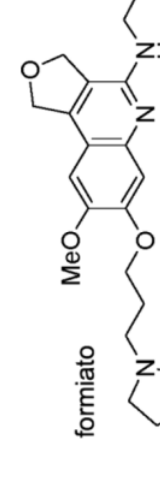
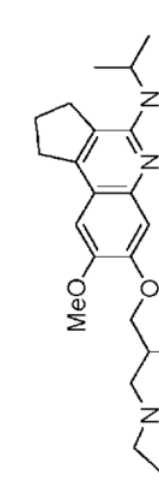
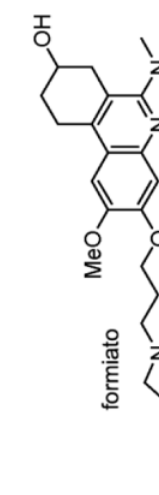


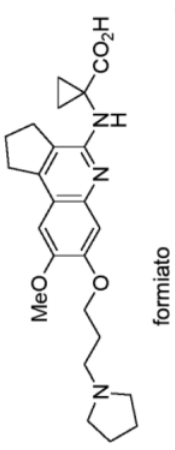
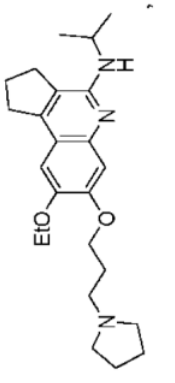
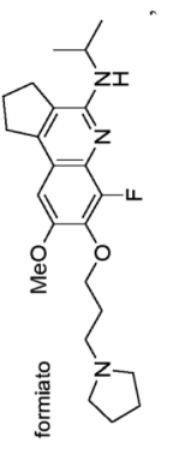
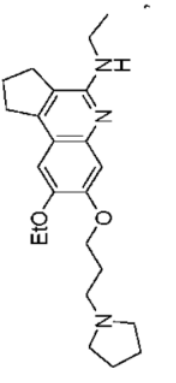
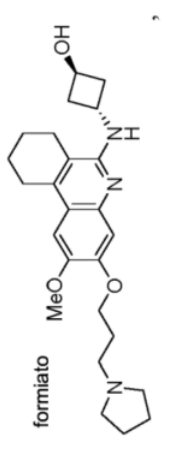
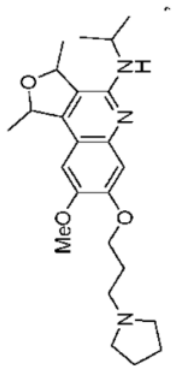
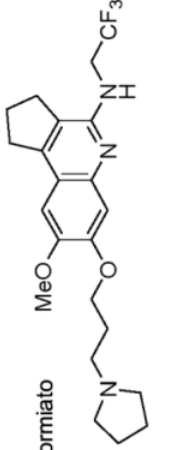
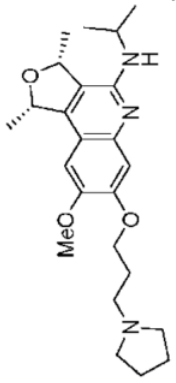
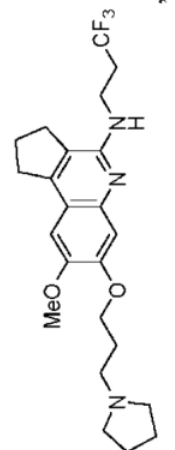
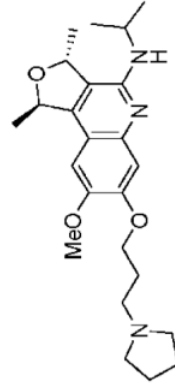
39	 <p>trifluoroacetato</p>	139	 <p>trifluoroacetato</p>
41	 <p>formiato</p>	140	 <p>trifluoroacetato</p>
42	 <p>formiato</p>	149	 <p>trifluoroacetato</p>

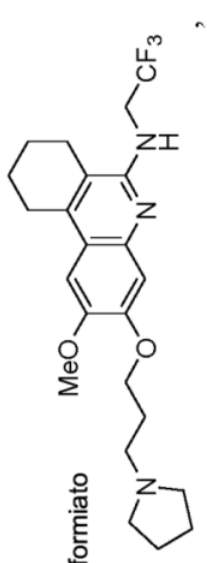
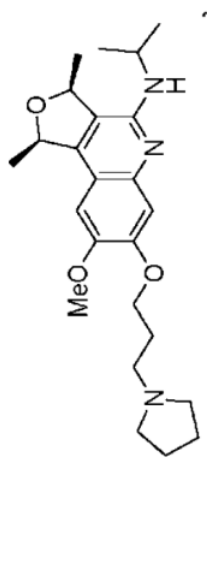
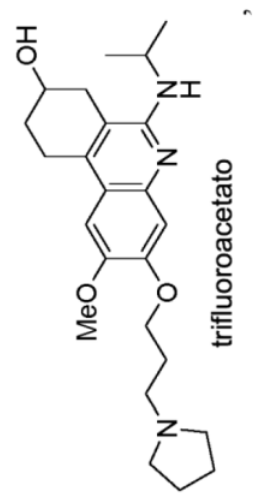
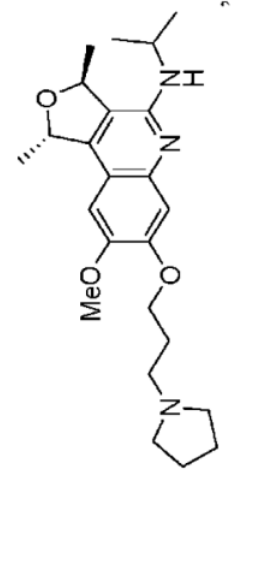
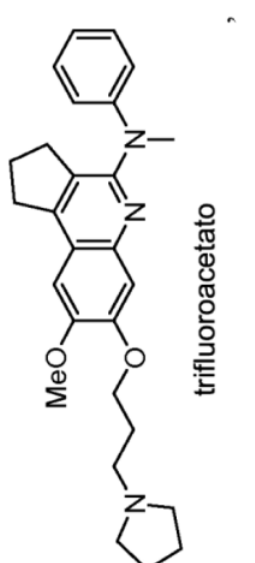
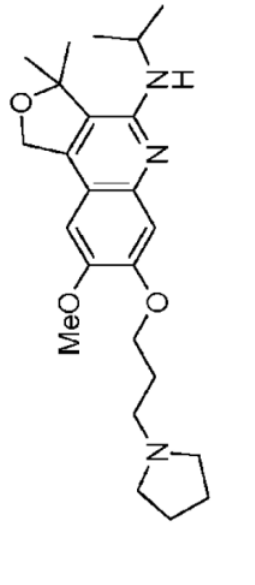
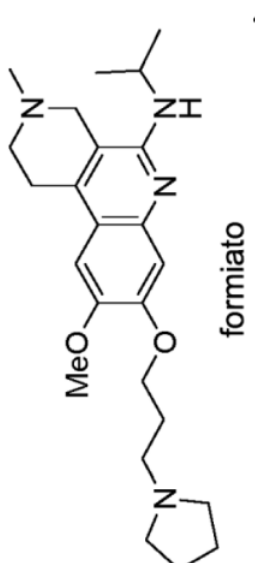
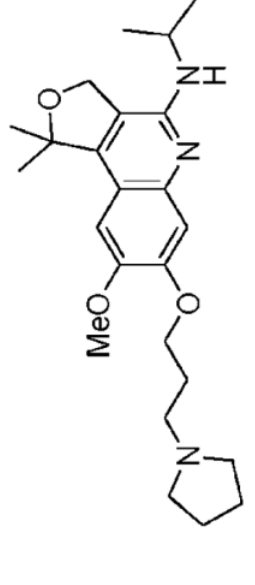
43	 <p>formiato</p>	150	
44	 <p>formiato</p>	151	
45		152	
46		153	

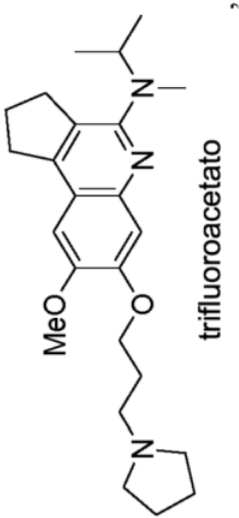
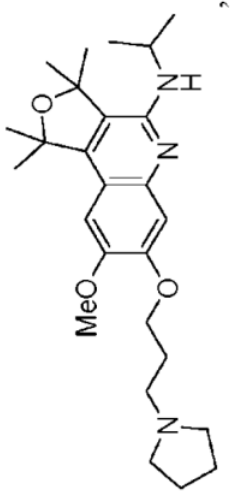
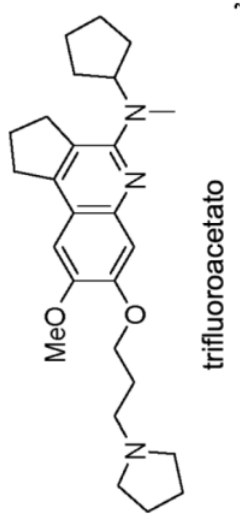
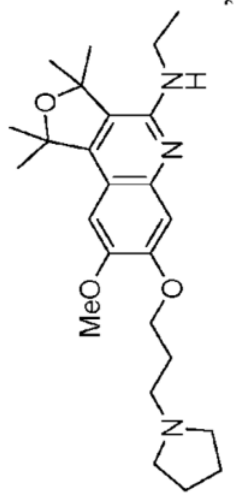
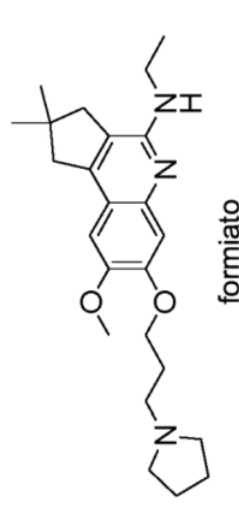
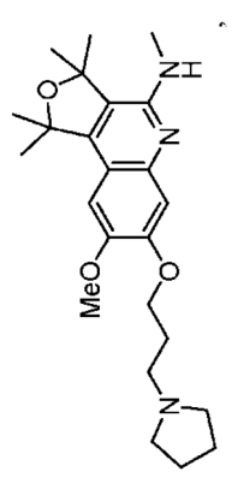
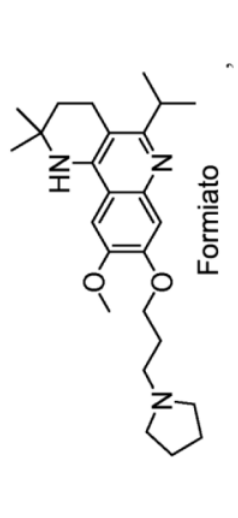
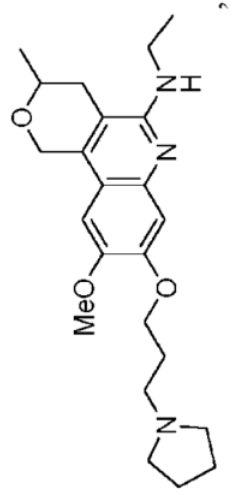
47		154	
48		155	
49		156	
50		157	
51		158	

		159	
53		160	
54		161	
55		162	

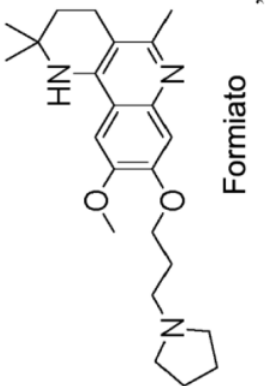
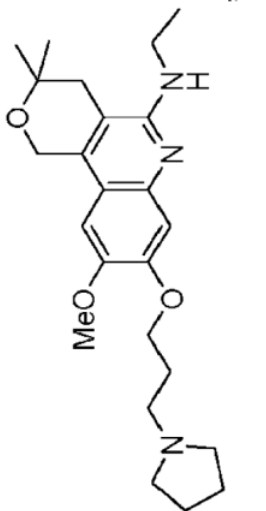
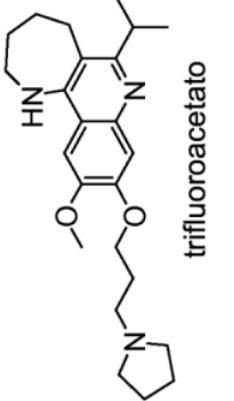
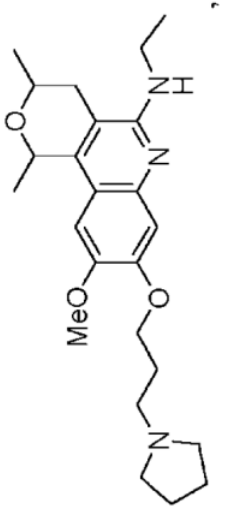
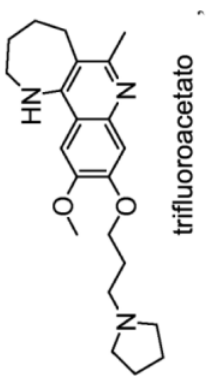
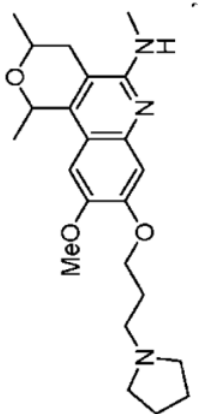
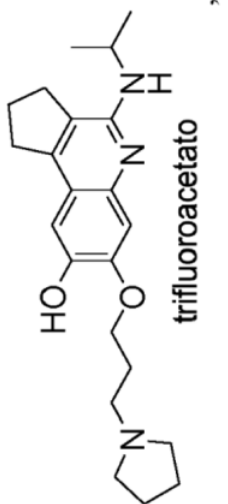
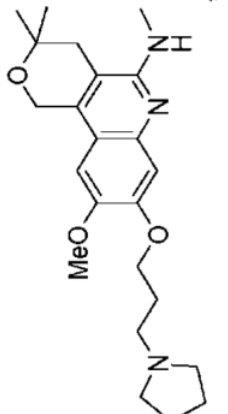
57		163		168
58		164		167
59		165		166
60		167		168
61		168		169

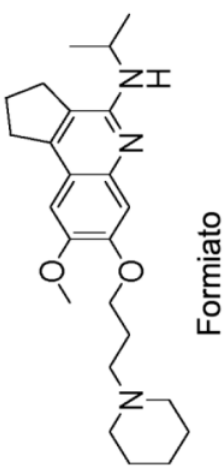
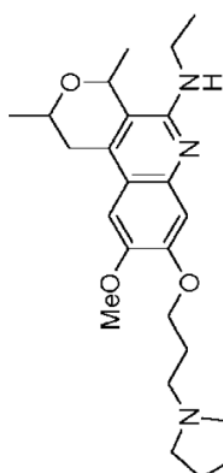
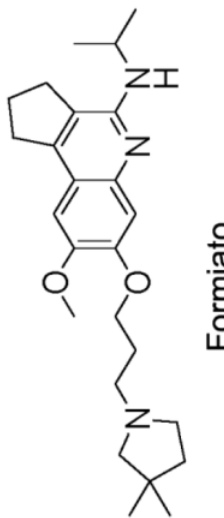
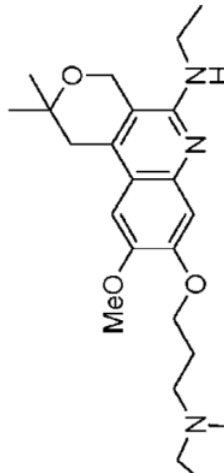
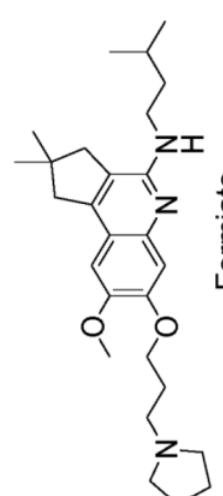
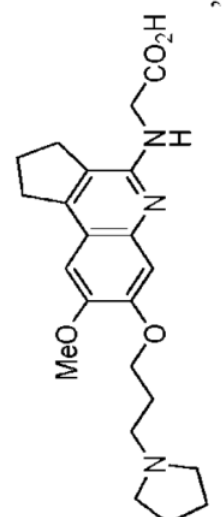
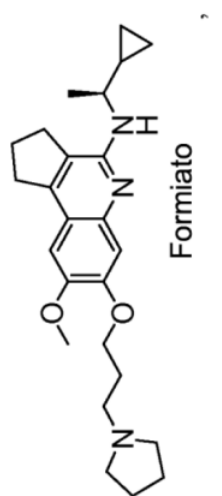
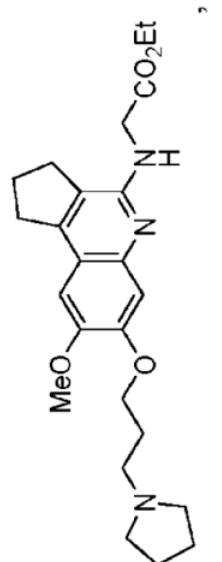
62	 formiato	169	
63	 formiato	170	
64	 formiato	171	
65	 formiato	172	
66	 formiato	173	

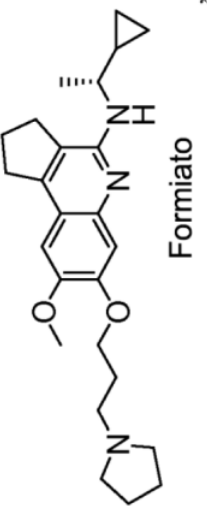
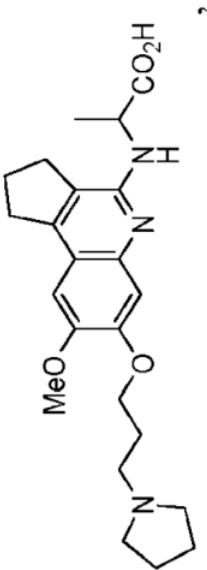
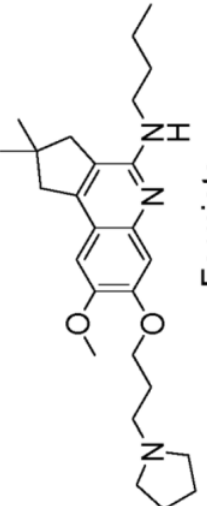
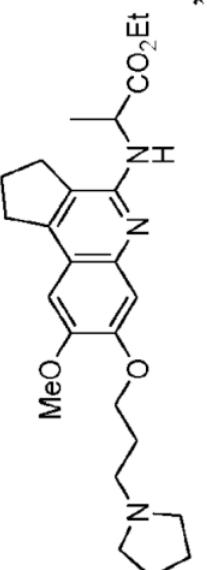
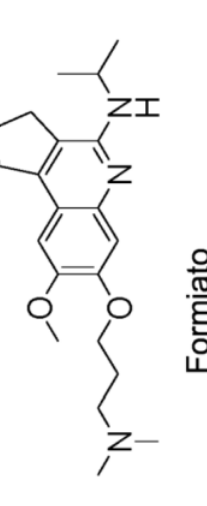
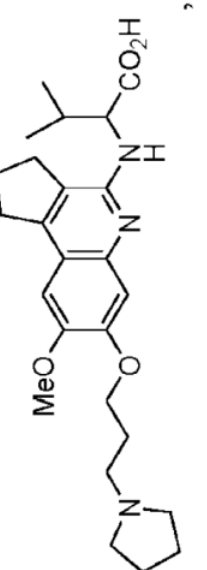
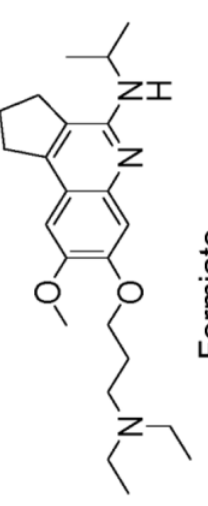
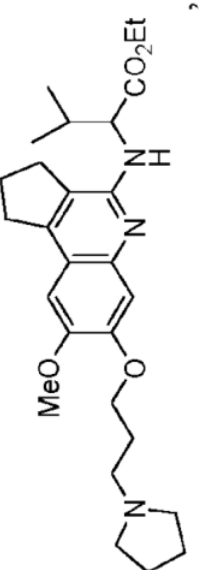
67	 <p>formiato</p>	174	
68	 <p>trifluoroacetato</p>	175	
69	 <p>trifluoroacetato</p>	176	
71	 <p>formiato</p>	177	

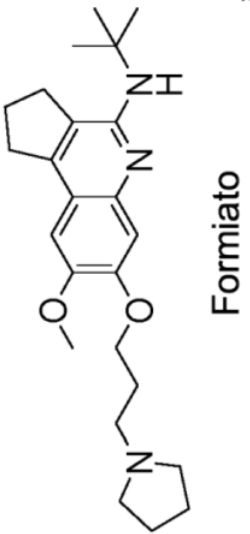
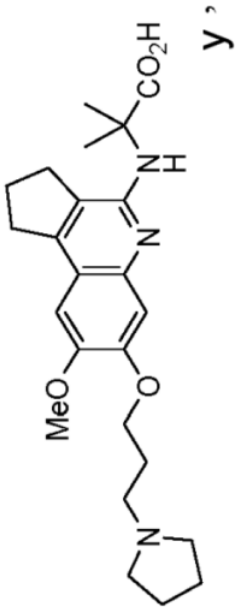
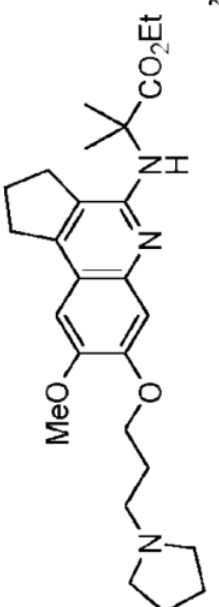
72	 trifluoroacetato	178	 trifluoroacetato
73	 trifluoroacetato	179	 trifluoroacetato
74	 formiato	180	 formiato
77	 Formiato	181	 Formiato



78	 , Formiato	182	 ,
81	 , trifluoroacetato	183	 ,
82	 , trifluoroacetato	184	 ,
84	 , trifluoroacetato	185	 ,

85	 <p>Formiato</p>	186	 <p>Formiato</p>
86	 <p>Formiato</p>	187	 <p>Formiato</p>
87	 <p>Formiato</p>	188	 <p>Formiato</p>
88	 <p>Formiato</p>	189	 <p>Formiato</p>

89	 <p>Formiato</p>	190	 <p>Formiato</p>
91	 <p>Formiato</p>	191	 <p>Formiato</p>
92	 <p>Formiato</p>	192	 <p>Formiato</p>
93	 <p>Formiato</p>	193	 <p>Formiato</p>

94	 <p>Formiato ,</p>	194	 <p>y ,</p>
		195	 <p>CO<sub>2</sub>Et ,</p>

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 mielóide 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 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 estesioblastoma; 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 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 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  
40 cáncer oral; cáncer de labio y cavidad oral y cáncer orofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de ovario; un cáncer de páncreas; un 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 rhabdomyosarcoma (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.

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, 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.