



Organización y
Digitalización CSA LT



PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

10-84485

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: BIS-PIRIDILPIRIDONAS COMO ANTAGONISTAS DEL
DEL RECEPTOR 1 DE LA HORMONA CONCENTRADORA DE LA MELANINA

SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE LLC

DIRECCIÓN: One Franklin, Plaza, 200 North 16th Street Philadelphia,
Pennsylvania 19102, Estados Unidos

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 12 de Julio de 2010

P2010/000087

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-084485-00000-0000

Fecha: 2010-07-12 15:48:31
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 225

PETITORIO - FO

PATENTE

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000087

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXOSMITHKLINE LLC

Dirección: One Franklin Plaza 200 North 16th
Street Philadelphia, Pennsylvania 19102

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad O Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/086131'

Fecha

Diciembre 10, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/076387

Fecha

Junio 18, 2009

6

**Título (54) BIS-PIRIDILPIRIDONAS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 1 DE
LA HORMONA CONCENTRADORA DE LA MELANINA**

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14, A61K 31/33, A61P 5/04

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 10, 2007

(31) Número de Solicitud

61/012,525

9

Comprobante de pago No. 10-

Fecha Julio 12 de 2010

10

ANEXOS

2

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Expediente No. 09-149.371

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17(ii) del PCT.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

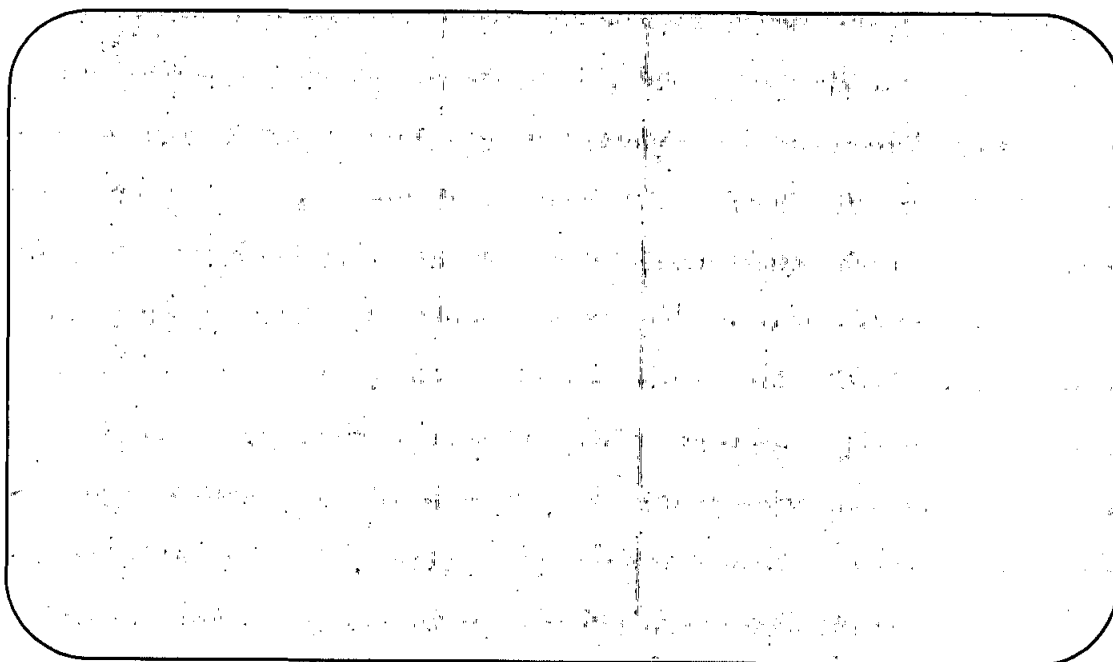
☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. Formulario PCT 1B306.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2008/086131

SCOTT ALLEN

**Glaxo Smithkline, Corporate
Intellectual Property Department,
Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, North Carolina 27709
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense**

WILLIAM C. BLACKWELL III

**Glaxo Smithkline, Corporate
Intellectual Property Department,
Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, North Carolina 27709
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense**

ERIC BOROS

**Glaxo Smithkline, Corporate
Intellectual Property Department,
Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, North Carolina 27709
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense**

JON L COLLINS

**Glaxo Smithkline, Corporate
Intellectual Property Department,
Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, North Carolina 27709
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense**

DON HERTZOG

**Glaxo Smithkline, Corporate
Intellectual Property Department,
Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, North Carolina 27709
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense**

XI LIANG

**Glaxo Smithkline, Corporate
Intellectual Property Department,
Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, North Carolina 27709
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense**

JOHN RAY

**Glaxo Smithkline, Corporate
Intellectual Property Department,
Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, North Carolina 27709
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense**

STEVEN MICHAEL REISTER

**Glaxo Smithkline, Corporate
Intellectual Property Department,
Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, North Carolina 27709
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense**

VICENTE SAMANO

**Glaxo Smithkline, Corporate
Intellectual Property Department,
Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, North Carolina 27709
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense**

RON SHERRILL

**Glaxo Smithkline, Corporate
Intellectual Property Department,
Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, North Carolina 27709
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017608

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-084485- -00000-0000

Fecha: 2010-07-12 15:48:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 225

IBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 56,856
HA : JULIO 12 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

OSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353318405	12/07/2010	1,662,000.00

***** CONCEPTO *****

T. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

IBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Apostilla adjunta:

APOSTILLA:	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Estados Unidos de América
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Deborah A. Becker
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello/estampilla de:	Deborah A. Becker, Notario Público del Condado de Montgomery, Mancomunidad de Pensilvania.
<u>Certificado</u>	
5. En:	Harrisburg, Pensilvania.
6. El:	Día 9 de febrero de 2010
7. Por:	Pedro A. Cortés, Secretario de la Mancomunidad de Pensilvania.
8. Bajo el No.:	201003472
9. Sello / estampilla:	Gran sello del Secretario de la Mancomunidad de Pensilvania.
10. Firma:	Por: (Firmado) Pedro A. Cortés

FIN DE LA TRADUCCIÓN

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Apostilla"

Fecha: 25 de febrero de 2010.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: tresedec1@yahoo.com

Traducción # 14-618

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

200 MAR -4 A 3 34

010864

 JSA
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

 JSA
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
AS FUNCIONES INDICADAS

7

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

Country : United States of America

This public document has been signed by **DEBORAH A BECKER**

acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**

bears the seal/stamp **DEBORAH A BECKER , NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

Certified

at Harrisburg, Pennsylvania

6. The 9th day of February, 2010

by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania

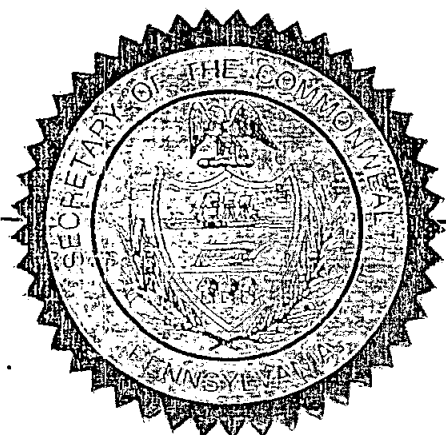
No: 201003472

Seal/Stamp

10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



8

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

One Franklin Plaza, 200 North 16th Street Philadelphia, Pennsylvania 19102

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company: judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,
GLAXOSMITHKLINE LLC

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Poder

Alexander Agudelo
Catalina Barbastefano
Ángela Correa
Erika Rico
Carlos A. Parra
Andrés Alvarado
Gina Arias
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Grace García
Mariana Franco

Of Counsel
Guillermo Chabín
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro

Signature/Firma:


Edward R. Gimmi

Date/Fecha: 18 January 2010

City/Country/Ciudad,País: King of Prussia, Pennsylvania, USA

9

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
18 January 2010

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Authorized Attorney and
Signatory
of GlaxoSmithKline LLC

3. That GlaxoSmithKline LLC,
having its principal place of business located in
Philadelphia, Pennsylvania, USA
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Edward R. Gimmi
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

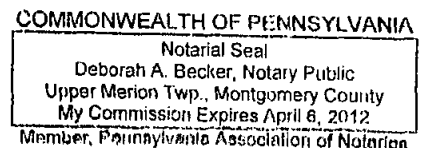
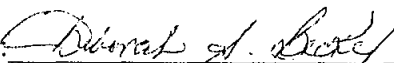
3. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas
en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del)
siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature)



10

Sheet No.

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(1) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/US2008/086131

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from

Scott ALLEN, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXO GROUP LIMITED, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, dated March 19, 2009

William C. BLACKWELL, III, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXO GROUP LIMITED Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, dated January 29, 2009

Eric BOROS, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXO GROUP LIMITED Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, dated February 4, 2009

Jon L. COLLINS, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXO GROUP LIMITED Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, dated January 29, 2009

Don HERTZOG, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXO GROUP LIMITED Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, dated February 2, 2009

Xi LIANG, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXO GROUP LIMITED Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, dated February 2, 2009

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the

request form

11

Continuation of Box No. VII(ii)

John RAY, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXO GROUP LIMITED, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, dated February 4, 2009

Steven Michael REISTER, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXO GROUP LIMITED Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, dated January 31, 2009

Vicente SAMANO, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXO GROUP LIMITED Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, dated February 3, 2009

Ron SHERRILL, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to GLAXO GROUP LIMITED Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, dated February 3, 1992

Assignment recorded on April 7, 2009 at Reel/Frame 022513/0761

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VII(ii)".

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 June 2009 (18.06.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/076387 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) **A61P 5/04** (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/086131

(22) International Filing Date:

10 December 2008 (10.12.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/012,525 10 December 2007 (10.12.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 ONN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ALLEN, Scott** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **BLACKWELL III, William C.** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **BOROS, Eric** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **COLLINS, Jon L** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **HERTZOG, Don** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **LIANG, Xi** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **RAY, John** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **REISTER, Steven Michael** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive,

PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **SAMANO, Vicente** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **SHERRILL, Ron** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US).

(74) Agents: **DEPPENBROCK, Bonnie L.** et al.; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: BIS-PYRIDYLPYRIDONES AS MELANIN-CONCENTRATING HORMONE RECEPTOR 1 ANTAGONISTS

(57) Abstract: The invention provides novel bis-pyridylpyridones which are antagonists at the melanin-concentrating hormone receptor 1 (MCHR1), pharmaceutical compositions containing them, processes for their preparation, and their use in therapy and for the treatment of obesity and/or diabetes.

WO 2009/076387 A1

BIS-PYRIDYLPYRIDONES AS MELANIN-CONCENTRATING
HORMONE RECEPTOR 1 ANTAGONISTS

FIELD OF INVENTION

This invention relates to novel bis-pyridylpyridones which are antagonists at the melanin-concentrating hormone receptor 1 (MCHR1), to pharmaceutical compositions containing them, to processes for their preparation, and to their use in
5 therapy for the treatment of obesity and/or diabetes.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Obesity is a medical condition that is reaching epidemic proportions among humans in a number of countries throughout the world. It is a condition that is also
10 associated with or induces other diseases or conditions that disrupt life activities and lifestyles. Obesity is recognized as a serious risk factor for other diseases and conditions such as diabetes, hypertension, and arteriosclerosis. It is also known that increased body weight due to obesity can place a burden on joints, such as knee joints, causing arthritis, pain, and stiffness.

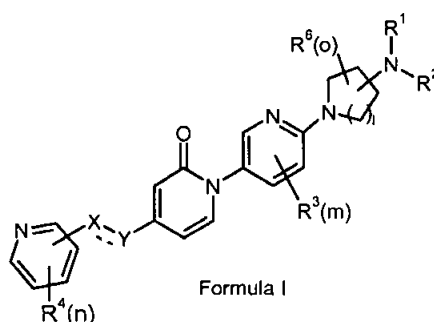
15 Because overeating and obesity have become such a problem in the general population, many individuals are now interested in losing weight, reducing weight, and/or maintaining a healthy body weight and desirable lifestyle.

It is known that melanin-concentrating hormone originates in the hypothalamus and has orexigenic action (see Nature, Vol. 396, p. 670 (1998), for
20 example. There is an on-going need for the development of a melanin-concentrating hormone antagonist useful in the treatment of obesity and other associated or related diseases and conditions.

Accordingly, we have now found a novel group of bis-pyridylpyridones that exhibit a useful profile of activity as antagonists of the melanin-concentrating
25 hormone receptor (MCHR1).

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a compound of Formula I,



or salt thereof, wherein:

- 5 X and Y are independently selected from the group consisting of -O-, -CH₂-, and =CH-, with the proviso that X and Y are not both -O-;
 -- is optionally a bond to form a double bond;
 R¹ is selected from the group consisting of (i) hydrogen, (ii) substituted or unsubstituted, straight or branched C₁₋₆alkyl, and (iii) substituted or unsubstituted C₃₋₆cycloalkyl;
 10 R² is selected from the group consisting of (i) hydrogen, (ii) substituted or unsubstituted, straight or branched C₁₋₆alkyl, (iii) -C(O)NH₂, (iv) -C(O)R⁵, (v) -SO₂R⁵, and (vi) C(O)OR¹;
 or R¹ and R² together with the nitrogen to which they are attached to form a
 15 heterocycle, and said heterocycle is optionally substituted with one, two, or three R⁵ groups;
 wherein each R⁵ independently is selected from the group consisting of (i) hydroxy, (ii) unsubstituted or substituted C₁₋₃alkoxy, (iii) unsubstituted or substituted, straight or branched C₁₋₆alkyl, and (iv) unsubstituted or substituted C₃₋₆cycloalkyl;
 20 each R³ and R⁴ independently is selected from the group consisting of H, F, Cl, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, cyclopropyl, OMe, OEt, O*i*Pr, O-cyclopropyl, OCF₃, OCH₂CF₃, CN, NMe₂, N-pyrrolidinyl, N-morpholinyl, and acetyl;
 R⁶ is selected from the group consisting of (i) hydrogen, (ii) substituted or unsubstituted, straight or branched C₁₋₆alkyl, and (iii) substituted or unsubstituted C₃₋₆cycloalkyl;
 25 *l* is 0, 1, or 2;
m is 0, 1, 2, or 3;
n is 0, 1, 2, or 3; and
o is 0, 1, 2, or 3.

15

There is also provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I or salt thereof.

Further, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I or salt thereof and one or more excipients.

5 There is still further provided a method of treatment comprising the administering to a mammal, particularly a human, a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one excipient, wherein said treatment is for obesity, diabetes, depression, or anxiety.

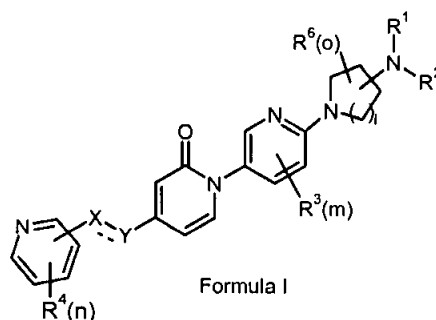
10 Additionally, there is provided a compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salt thereof for use as an active therapeutic substance (in therapy).

And, there is also provided a compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of obesity, diabetes, depression, or anxiety in a mammal, especially a human.

15 A process for preparing a compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salt thereof is also provided.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a compound of Formula I,



20 or salt thereof.

In Formula I, X and Y are joined by a single bond or a double bond (depicted in the structure as "--"). Preferably, X and Y are joined by a single bond. X and Y are joined by a double bond only when both are =CH-. X and Y cannot both be -O-.

25 Each X and Y independently are selected from the group consisting of -O-, -CH₂-, and =CH-. -XY can be, for example, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, and -HC=CH-. Preferably, each X and Y is independently selected from the group consisting of -O- and -CH₂-. That is, X and Y together are -CH₂O- or -OCH₂-.

30 R¹ of Formula I is selected from the group consisting of (i) hydrogen, (ii) substituted or unsubstituted, straight or branched C₁₋₆ alkyl, and (iii) substituted or

unsubstituted C₃₋₆ cycloalkyl. Preferably, when R¹ is a substituted C₁₋₆alkyl or a substituted C₃₋₆cycloalkyl, it is substituted with one to six fluorines (F).

R² of Formula I is selected from the group consisting of (i) hydrogen, (ii) substituted or unsubstituted, straight or branched, C₁₋₆ alkyl, (iii) -C(O)NH₂, (iv) -C(O)R⁵, (v) -SO₂R⁵, and (vi) -C(O)OR¹. When R² is a substituted C₁₋₆ alkyl, preferably it is substituted with one to six fluorines. In one embodiment, R¹ and R² are, respectively, a hydrogen and an ethyl group.

In Formula I, R¹ and R² can be joined together along with the nitrogen to which they are attached to form a heterocycle. The heterocycle is optionally and preferably substituted with one, two, or three R⁵ groups. Preferably, R¹ and R² are joined together with the nitrogen to which they are attached to form a pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl optionally substituted on N' with a R², or a morpholinyl group.

R⁵ is selected from the group consisting of (i) hydroxy, (ii) unsubstituted or substituted C₁₋₃ alkoxy, (iii) unsubstituted or substituted, straight or branched C₁₋₆ alkyl and (iv) unsubstituted or substituted C₃₋₆cycloalkyl. When R³ is a substituted C₁₋₃alkoxy, substituted C₁₋₆alkyl, or substituted C₃₋₆cycloalkyl, it can be substituted with one to six fluorines.

R⁶ is selected from the group consisting of (i) hydrogen, (ii) substituted or unsubstituted, straight or branched C₁₋₆alkyl, and (iii) substituted or unsubstituted C₃₋₆cycloalkyl.

In Formula I, each R³ and R⁴ independently is selected from the group consisting of H, F, Cl, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, cyclopropyl, OMe, OEt, OⁱPr, O-cyclopropyl, OCF₃, OCH₂CF₃, CN, NMe₂, N-pyrrolidinyl, N-morpholinyl, and acetyl.

In Formula I, l is 0, 1, or 2. This means that the ring in which l is located can contain 4, 5, or 6 ring atoms. Preferably, l is 1 or 2, most preferably 1.

In Formula I, m is 0, 1, 2, or 3; preferably m is 0, 1, or 2.

In Formula I, n is 0, 1, 2, or 3; preferably n is 0, 1, or 2.

In Formula I, o is 0, 1, 2, or 3; preferably o is 0, 1, or 2.

Preferred compounds of the invention are

4-(((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)oxy)-6'-[3-(ethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-(((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)oxy)-6'-[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-(((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)oxy)-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

A

- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-5'-methyl-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(propylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 5 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-[ethyl(methyl)amino]-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-[methyl(1-methylethyl)amino]-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(cyclohexylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 10 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(cyclopentylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-[[2-(methyloxy)ethyl]amino]-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 15 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(1,3'-bipyrrolidin-1'-yl)-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(4-morpholinyl)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 20 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(amino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(methoxycarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[4-(N-methylamino)-1-piperidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 25 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(N-methylacetamido)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(N-methylamino)-4-methyl-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 30 4-[[[(5-fluoro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one; or a salt thereof.

35 Of these, the most preferred compounds are

18

- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(ethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 5 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-5'-methyl-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(propylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 10 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-[ethyl(methyl)amino]-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-[methyl(1-methylethyl)amino]-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 15 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(cyclohexylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(cyclopentylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-[[2-(methyloxy)ethyl]amino]-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 20 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(1,3'-bipyrrolidin-1'-yl)-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- or a salt thereof.

25

It will be appreciated by those skilled in the art that the compound of the present invention may also be utilized in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- Typically, but not absolutely, the salts of the present invention are
- 30 pharmaceutically acceptable salts. Salts encompassed within the term "pharmaceutically acceptable salts" refer to non-toxic salts of the compounds of this invention. Salts of the compounds of the present invention may comprise acid addition salts. In general, the salts are formed from pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids. More specific examples of suitable acid salts include
- 35 maleic, hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, nitric, perchloric, fuming, acetic, propionic, succinic, glycolic, formic, lactic, aleic, tartaric, citric, palmoic,

malonic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, fumaric, toluenesulfonic, methansulfonic (mesylate), naphthalene-2-sulfonic, benzenesulfonic, hydroxynaphthoic, hydroiodic, malic, teroic, tannic, and the like.

Other representative salts include acetate, benzenesulfonate, benzoate, 5 bicarbonate, bisulfate, bitartrate, borate, calcium edetate, camsylate, carbonate, clavulanate, citrate, dihydrochloride, edisylate, estolate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycolylarsanilate, hexylresorcinate, hydrobromide, hydrochloride, hydroxynaphthoate, iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurate, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylsulfate, monopotassium maleate, 10 mucate, napsylate, nitrate, oxalate, pamoate (embonate), palmitate, pantothenate, phosphate/diphosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, subacetate, succinate, sulfate, tannate, tartrate, teoclate, tosylate, triethiodide, and valerate salts.

Other salts, which are not pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of compounds of this invention and these should be considered to form a 15 further aspect of the invention. These salts, such as oxalic or trifluoroacetate, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts.

The compound of Formula I or a salt thereof may exist in stereoisomeric 20 forms (e.g., it contains one or more asymmetric carbon atoms). The individual stereoisomers (enantiomers and diastereomers) and mixtures of these are included within the scope of the present invention. The invention also covers the individual isomers of the compound or salt represented by Formula I as mixtures with isomers thereof in which one or more chiral centers are inverted. Likewise, it is understood 25 that a compound or salt of Formula I may exist in tautomeric forms other than that shown in the formula and these are also included within the scope of the present invention. It is to be understood that the present invention includes all combinations and subsets of the particular groups defined hereinabove. The scope of the present invention includes mixtures of stereoisomers as well as purified enantiomers or 30 enantiomerically/diastereomerically enriched mixtures. Also included within the scope of the invention are individual isomers of the compound represented by Formula I, as well as any wholly or partially equilibrated mixtures thereof. The present invention also includes the individual isomers of the compound or salt represented by the Formula I as well as mixtures with isomers thereof in which one 35 or more chiral centers are inverted. It is to be understood that the present invention includes all combinations and subsets of the particular groups defined hereinabove.

26

Terms are used within their accepted meanings. The following definitions are meant to clarify, but not limit, the terms defined.

As used herein, the term "alkyl" (or "alkylene") refers to a straight or branched chain alkyl, preferably having from one to twelve carbon atoms, which may be
5 unsubstituted or substituted, with multiple degrees of substitution included within the present invention. Examples of "alkyl" as used herein include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, n-butyl, t-butyl, isopentyl, n-pentyl, and the like, as well as substituted versions thereof.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to an unsubstituted or
10 substituted mono- or polycyclic non-aromatic saturated ring, which optionally includes an alkylene linker through which the cycloalkyl may be attached. Exemplary "cycloalkyl" groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like, as well as unsubstituted and substituted versions thereof.

15 As used herein, the term "alkoxy" refers to the group -OR^a, where R^a is alkyl or cycloalkyl as defined above.

As used herein, the term "heterocycle" or "heterocyclyl" refers to unsubstituted and substituted mono- or polycyclic non-aromatic ring system containing one or more heteroatoms. Preferred heteroatoms include N, O, and/or S,
20 including N-oxides, sulfur oxides, and dioxides. Preferably the ring is three to eight-membered and is either fully saturated or has one or more degrees of unsaturation. Multiple degrees of substitution are included within the present definition. Examples of "heterocyclic" groups include, but are not limited to piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, azetidiny, piperazinyl, pyrrolidinonyl, piperazinonyl, pyrazolidinyl, and
25 their various tautomers.

As used herein, the term "cyano" refers to the group -CN.

As used herein, the term "acetyl" refers to the group -C(O)R^b, where R^b is alkyl, cycloalkyl, or heterocyclyl, as each is defined herein.

As used herein, the term "optionally" means that the subsequently described
30 event(s) may or may not occur, and includes both event(s) that occur and event(s) that do not occur.

As used herein, the phrase "optionally substituted" or variations thereof denote an optional substitution, including multiple degrees of substitution, with one or more substituent group. The phrase should not be interpreted as duplicative of the
35 substitutions herein described and depicted. Exemplary optional substituent groups

21

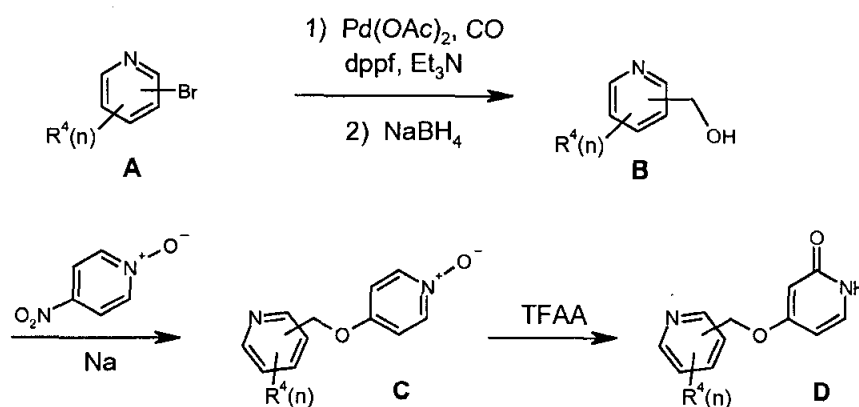
or "substituted" as used herein include acyl; alkyl; alkylsulfonyl; alkoxy; alkoxy carbonyl; cyano; halogen; haloalkyl; hydroxyl; oxo; and nitro.

The compounds of this invention may be made by a variety of methods, including well-known standard synthetic methods. Illustrative general synthetic methods are set out below and then specific compounds of the invention are prepared in the working examples.

In all of the schemes described below, protecting groups for sensitive or reactive groups are employed where necessary in accordance with general principles of synthetic chemistry. Protecting groups are manipulated according to standard methods of organic synthesis (T.W. Green and P.G.M. Wuts, (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, incorporated by reference with regard to protecting groups). These groups are removed at a convenient stage of the compound synthesis using methods that are readily apparent to those skilled in the art. The selection of processes as well as the reaction conditions and order of their execution shall be consistent with the preparation of compounds of the present invention. Compounds of the invention can be readily prepared according to Schemes 1 through 3 by those skilled in the art.

As illustrated in Scheme 1, hydroformylation of substituted bromopyridine (A) followed by reduction provided hydroxymethylpyridine intermediate (B). Reaction of intermediate (B) with 4-nitropyridine-1-oxide in the presence of sodium metal provided substituted hydroxymethyl ether intermediate (C). Treatment of intermediate (C) with trifluoroacetic anhydride (TFAA) provided the desired pyridone intermediate (D).

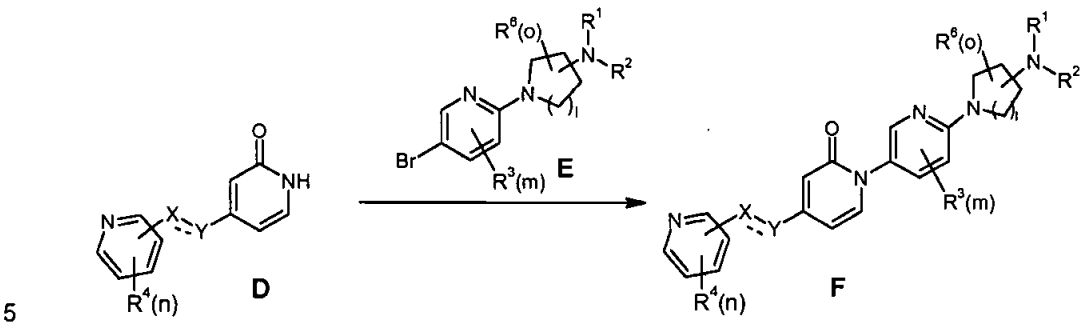
Scheme 1: Generic Synthesis of Pyridone Intermediate



22

Compounds of the invention can be prepared as illustrated in Scheme 2. Briefly, reaction of substituted pyridone intermediate (D) with 2-aminopyridine intermediate (E) provided 2-aminopyridine-pyridone example (F).

Scheme 2: Synthesis of 2-Aminopyridine-pyridone Example



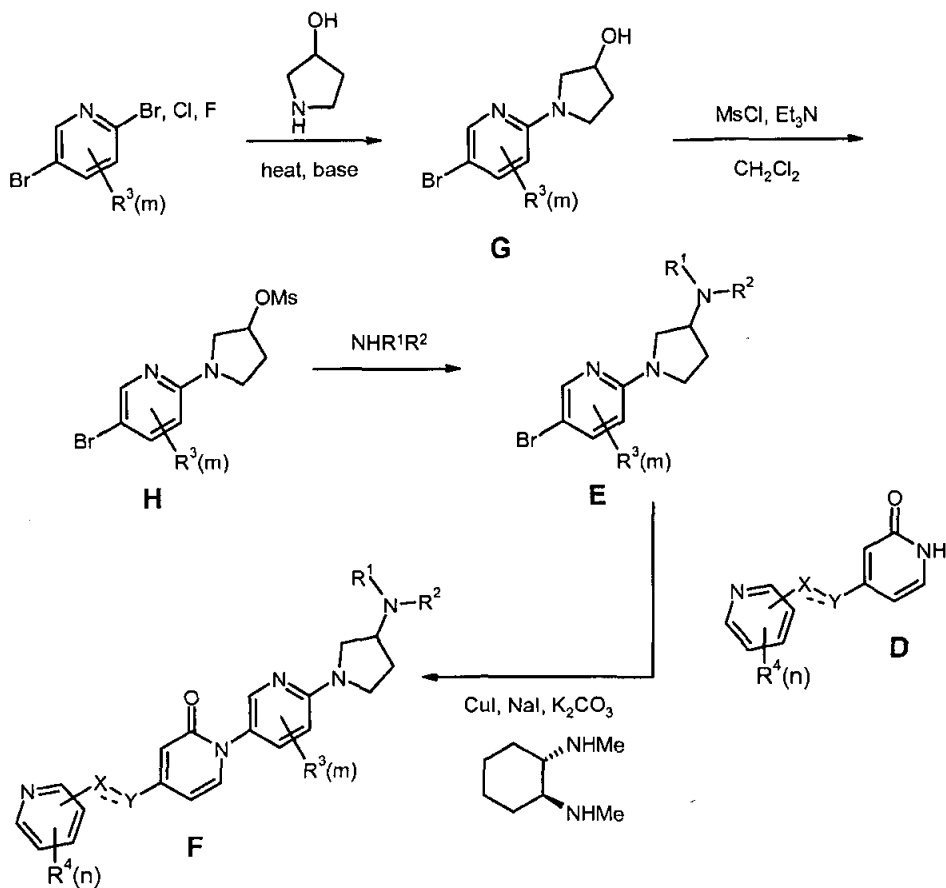
Compounds of the invention can also be prepared as illustrated in Scheme 3. Briefly, heating substituted 2-halo-5-bromopyridine with 3-hydroxypyrrolidine in the presence of base provided hydroxypyrrolidine intermediate (G). Formation of an intermediate mesylate (H) followed by displacement of the mesylate group with substituted amine provided substituted 2-aminopyridine intermediate (E). Copper-mediated coupling of intermediate (E) with substituted pyridone intermediate (D) provided 2-aminopyridine-pyridone example (F). In Scheme 3, MsCl is methanesulfonylchloride, Me is methyl, Et is ethyl, CuI is copper iodide, and NaI is sodium iodide.

10

15

23

Scheme 3: Synthesis of 2-Aminopyridine-pyridone Example



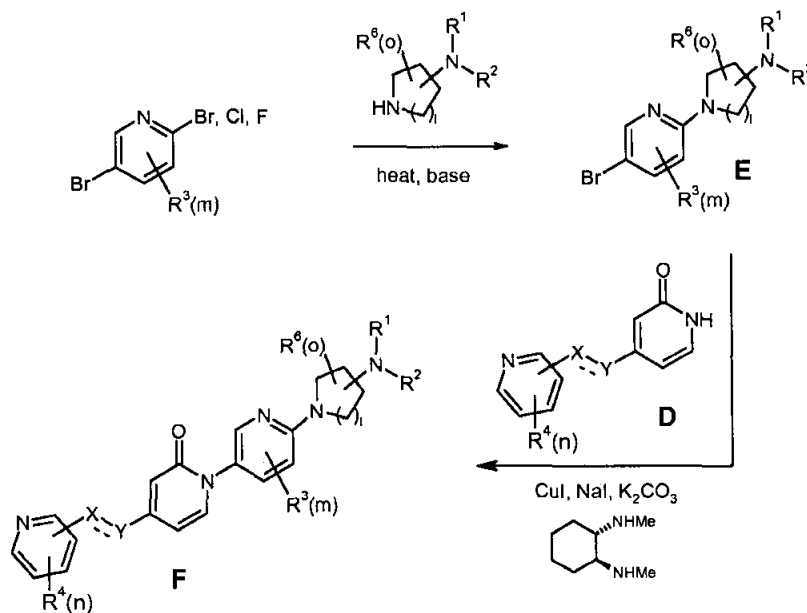
Compounds of the invention can also be prepared as illustrated in Scheme 4.

Treatment of substituted 2-halo-5-bromopyridine with substituted piperidine in the presence of base provided substituted aminopyridine intermediate (I). Copper-mediated coupling of intermediate (E) with substituted pyridone intermediate (D) provided 2-aminopyridine-pyridone example (F).

24

12

Scheme 4: Synthesis of 2-Aminopyridine-pyridone Example



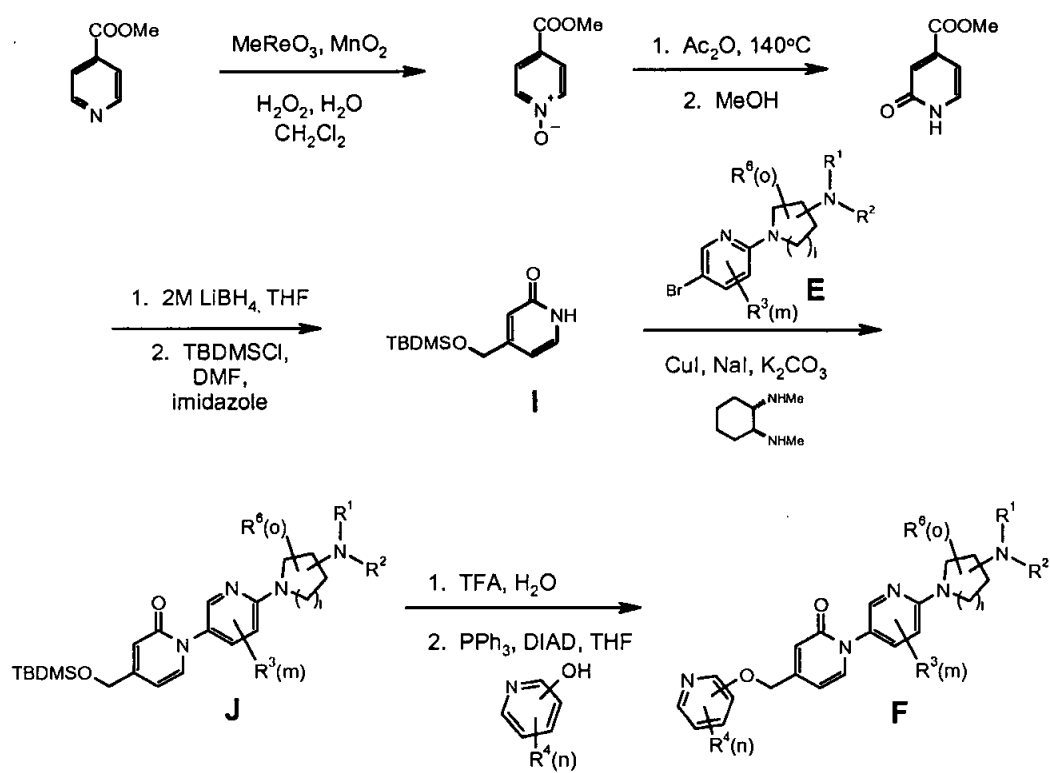
Compounds of the invention can also be prepared as illustrated in Scheme 5. Oxidation of methylisonicotinate followed by treatment with acetic anhydride, then

5 methanol, provided methyl 2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinecarboxylate. Reduction of the ester with $LiBH_4$ (lithium borohydride), followed by protection of the primary alcohol as the TBDMS ether (tertiarybutyldimethylsilyl ether), provided intermediate (I). Copper-mediated coupling of 2-aminopyridine intermediate (E) with intermediate (I) provided substituted intermediate (J). Acid-catalyzed removal of the silyl

10 protecting group followed by subjection to a Mitsunobu reaction with substituted phenol provided 2-aminopyridine-pyridone example (F). In Scheme 5, $MeReO_3$ is methyltrioxorhenium, THF is tetrahydrofuran, DMF is N,N-dimethylformamide, DIAD is diisopropylazodicarboxylate, and TFA is trifluoroacetic acid.

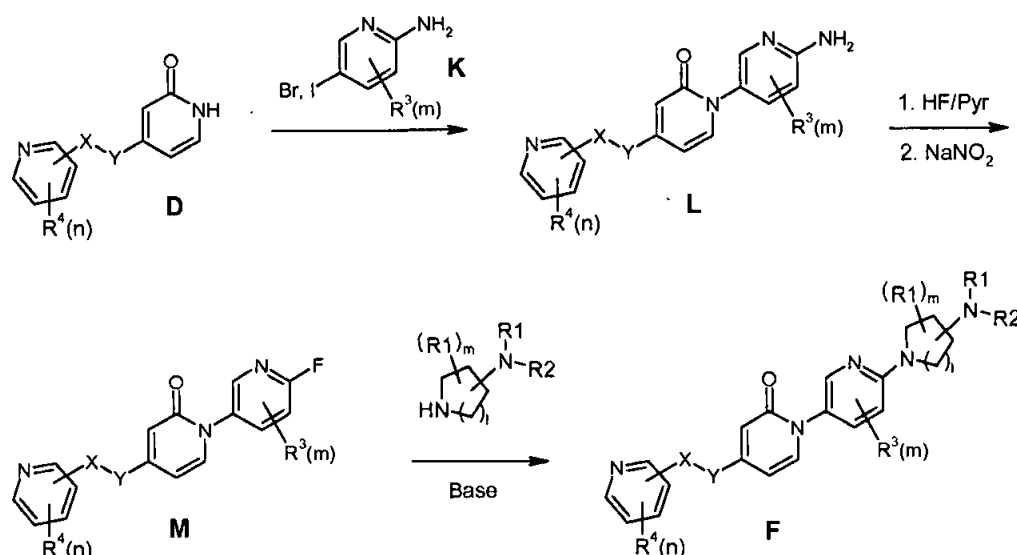
25

Scheme 5: Synthesis of 2-Aminopyridine-pyridone Example



Compounds of the invention can also be prepared as illustrated in Scheme 6. Briefly, reaction of substituted pyridone intermediate (D) with 2-amino-5-halo pyridine (K) provided 2-aminopyridine intermediate (L). Subsequent treatment of such 2-aminopyridine intermediate (L) with HF/Pyridine, followed by treatment with NaNO_2 , provided 2-fluoropyridine intermediate (M). Reaction of such 2-fluoropyridine intermediate (M) with the amine encompassed within the scope of this invention provided 2-aminopyridine-pyridone example (F).

Scheme 6: Synthesis of 2-Aminopyridine-pyridone Example



The invention further provides a pharmaceutical composition (also referred to as pharmaceutical formulation) comprising a compound of Formula I or salt, thereof and one or more excipients (also referred to as carriers and/or diluents in the pharmaceutical arts). The excipients are acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof (i.e., the patient).

In accordance with another aspect of the invention there is provided a process for the preparation of a pharmaceutical composition comprising mixing (or admixing) a compound of Formula I or salt thereof with at least one excipient.

Pharmaceutical compositions may be in unit dose form containing a predetermined amount of active ingredient per unit dose. Such a unit may contain a therapeutically effective dose of the compound of Formula I or salt thereof or a fraction of a therapeutically effective dose such that multiple unit dosage forms might be administered at a given time to achieve the desired therapeutically effective dose. Preferred unit dosage formulations are those containing a daily dose or sub-dose, as herein above recited, or an appropriate fraction thereof, of an active ingredient. Furthermore, such pharmaceutical compositions may be prepared by any of the methods well-known in the pharmacy art.

Pharmaceutical compositions may be adapted for administration by any appropriate route, for example, by oral (including buccal or sublingual), rectal, nasal, topical (including buccal, sublingual, or transdermal), vaginal, or parenteral (including

27

subcutaneous, intramuscular, intravenous, or intradermal) routes. Such compositions may be prepared by any method known in the art of pharmacy, for example, by bringing into association the active ingredient with the excipient(s).

When adapted for oral administration, pharmaceutical compositions may be in
5 discrete units such as tablets or capsules; powders or granules; solutions or suspensions in aqueous or non-aqueous liquids; edible foams or whips; oil-in-water liquid emulsions or water-in-oil liquid emulsions. The compound or salt thereof of the invention or the pharmaceutical composition of the invention may also be incorporated into a candy, a wafer, and/or tongue tape formulation for administration
10 as a "quick-dissolve" medicine.

For instance, for oral administration in the form of a tablet or capsule, the active drug component can be combined with an oral, non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water, and the like. Powders or granules are prepared by comminuting the compound to a suitable fine size and
15 mixing with a similarly comminuted pharmaceutical carrier such as an edible carbohydrate, as, for example, starch or mannitol. Flavoring, preservative, dispersing, and coloring agents can also be present.

Capsules are made by preparing a powder mixture, as described above, and filling formed gelatin or non-gelatinous sheaths. Glidants and lubricants such as
20 colloidal silica, talc, magnesium stearate, calcium stearate, solid polyethylene glycol can be added to the powder mixture before the filling operation. A disintegrating or solubilizing agent such as agar-agar, calcium carbonate, or sodium carbonate can also be added to improve the availability of the medicine when the capsule is ingested.

Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents, and coloring agents can also be incorporated into the mixture. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars, such as glucose or beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth, sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like.
30 Lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, and the like. Disintegrators include, without limitation, starch, methylcellulose, agar, bentonite, xanthan gum, and the like.

Tablets are formulated, for example, by preparing a powder mixture,
35 granulating or slugging, adding a lubricant and disintegrant, and pressing into tablets. A powder mixture is prepared by mixing the compound, suitably comminuted, with a

diluent or base as described above, and optionally, with a binder such as carboxymethylcellulose, and aliginat, gelatin, or polyvinyl pyrrolidone, a solution retardant such as paraffin, a resorption accelerator such as a quaternary salt, and/or an absorption agent such as bentonite, kaolin, or dicalcium phosphate. The powder mixture can be granulated by wetting a binder such as syrup, starch paste, acadia mucilage, or solutions of cellulosic or polymeric materials and forcing through a screen. As an alternative to granulating, the powder mixture can be run through the tablet machine and the result is imperfectly formed slugs broken into granules. The granules can be lubricated to prevent sticking to the tablet forming dies by means of the addition of stearic acid, a stearate salt, talc, or mineral oil. The lubricated mixture is then compressed into tablets. The compound or salt of the present invention can also be combined with a free-flowing inert carrier and compressed into tablets directly without going through the granulating or slugging steps. A clear opaque protective coating consisting of a sealing coat of shellac, a coating of sugar, or polymeric material, and a polish coating of wax can be provided. Dyestuffs can be added to these coatings to distinguish different dosages.

Oral fluids such as solutions, syrups, and elixirs can be prepared in dosage unit form so that a given quantity contains a predetermined amount of active ingredient. Syrups can be prepared by dissolving the compound or salt thereof of the invention in a suitably flavoured aqueous solution, while elixirs are prepared through the use of a non-toxic alcoholic vehicle. Suspensions can be formulated by dispersing the compound or salt of the invention in a non-toxic vehicle. Solubilizers and emulsifiers, such as ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxyethylene sorbitol ethers, preservatives, flavor additives such as peppermint oil, natural sweeteners, saccharin, or other artificial sweeteners, and the like, can also be added.

Where appropriate, dosage unit formulations for oral administration can be microencapsulated. The formulation can also be prepared to prolong or sustain the release as, for example, by coating or embedding particulate material in polymers, wax, or the like.

In the present invention, tablets and capsules are preferred for delivery of the pharmaceutical composition.

As used herein, the term "treatment" includes prophylaxis and refers to alleviating the specified condition, eliminating or reducing one or more symptoms of the condition, slowing or eliminating the progression of the condition, and preventing or delaying the reoccurrence of the condition in a previously afflicted or diagnosed patient or subject. Prophylaxis (or prevention or delay of disease onset) is typically

29

accomplished by administering a drug in the same or similar manner as one would to a patient with the developed disease or condition.

The present invention provides a method of treatment in a mammal, especially a human, suffering from obesity, diabetes, hypertension, depression, anxiety, drug addiction, substance addiction, or a combination thereof depression. Such treatment comprises the step of administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or salt thereof to said mammal, particularly a human. Treatment can also comprise the step of administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition containing a compound of Formula I or salt thereof to said mammal, particularly a human.

As used herein, the term "effective amount" means that amount of a drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal, or human that is being sought, for instance, by a researcher or clinician.

The term "therapeutically effective amount" means any amount which, as compared to a corresponding subject who has not received such amount, results in improved treatment, healing, prevention, or amelioration of a disease, disorder, or side effect, or a decrease in the rate of advancement of a disease or disorder. The term also includes within its scope amounts effective to enhance normal physiological function. For use in therapy, therapeutically effective amounts of a compound of Formula I, as well as salts thereof, may be administered as the raw chemical. Additionally, the active ingredient may be presented as a pharmaceutical composition.

While it is possible that, for use in therapy, a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or salt thereof may be administered as the raw chemical, it is typically presented as the active ingredient of a pharmaceutical composition or formulation.

The precise therapeutically effective amount of a compound or salt thereof of the invention will depend on a number of factors, including, but not limited to, the age and weight of the subject (patient) being treated, the precise disorder requiring treatment and its severity, the nature of the pharmaceutical formulation/composition, and route of administration, and will ultimately be at the discretion of the attending physician or veterinarian. Typically, a compound of Formula I or salt thereof will be given for the treatment in the range of about 0.1 to 100 mg/kg body weight of recipient (patient, mammal) per day and more usually in the range of 0.1 to 10 mg/kg body weight per day. Acceptable daily dosages may be from about 1 to about 1000

30

mg/day, and preferably from about 1 to about 100 mg/day. This amount may be given in a single dose per day or in a number (such as two, three, four, five, or more) of sub-doses per day such that the total daily dose is the same. An effective amount of a salt thereof may be determined as a proportion of the effective amount of the compound of Formula I per se. Similar dosages should be appropriate for treatment (including prophylaxis) of the other conditions referred herein for treatment. In general, determination of appropriate dosing can be readily arrived at by one skilled in medicine or the pharmacy art.

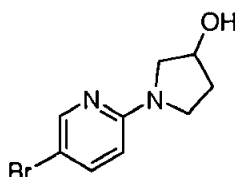
Additionally, the present invention comprises a compound of Formula I or salt thereof or a pharmaceutical composition thereof with at least one other anti-obesity drug and/or at least one anti-diabetes drug. Such anti-obesity drugs can include, for example, Metformin (or glucophage), CB1 receptor antagonists, GLP-1 agonists, opioid antagonists, and neurotransmitter reuptake inhibitors. When a compound of the invention is employed in combination with another anti-obesity drug or anti-diabetes drug, it is to be appreciated by those skilled in the art that the dose of each compound or drug of the combination may differ from that when the drug or compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated and determined by those skilled in the art. The appropriate dose of the compound of Formula I or salt thereof and the other therapeutically active agent(s) and the relative timings of administration will be selected in order to achieve the desired combined therapeutic effect, and are with the expertise and discretion of the attending doctor or clinician.

EXPERIMENTAL

The following examples are intended for illustration only and are not intended to limit the scope of the invention in any way, the invention being defined by the claims. Unless otherwise noted, reagents are commercially available or are prepared according to procedures in the literature. The symbols and conventions used in the descriptions of processes, schemes, and examples are consistent with those used in the contemporary scientific literature, for example, the Journal of the American Chemical society or the Journal of Biological Chemistry. Unless otherwise indicated, all temperatures are expressed in degrees Centigrade. All reactions were conducted at room temperature unless otherwise noted.

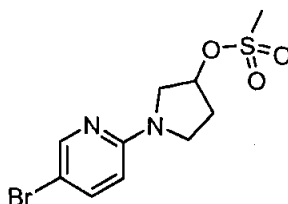
I. Preparation of Intermediates

Intermediate 1: 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinol

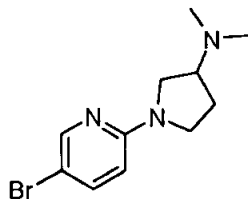


- 5 A mixture of 2,5-dibromopyridine (30.0 g, 127 mmol), pyrrolidin-3-ol hydrochloride (12.0 g, 97 mmol) in diisopropylethylamine (DIEA) (17.5 g, 136 mmol) was stirred at 140°C for 1.5 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ (100 mL) and washed with water (2 X 30 mL), brine (20 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated. Flash chromatography of the residue over silica gel using 35:1
- 10 CH₂Cl₂/MeOH gave the title compound as a white solid (13.3 g, 56%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 7.51 (dd, J = 8.80, 2.40 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.49-3.67 (m, 4 H), 2.11-2.23 (m, 2 H), 1.45-1.65 (m, 1 H).

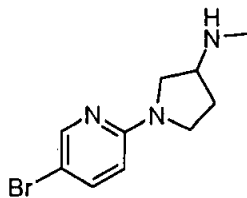
Intermediate 2: 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl methanesulfonate



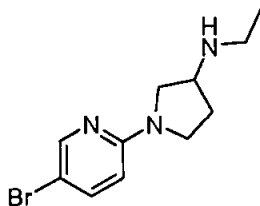
- 15 To the mixture of 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinol (3 g, 12.3 mmol), Et₃N (1.74 g, 17.2 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was added MsCl (1.7 g, 14.8 mmol) dropwise at 0 °C. After addition, stirring was continued for 1.5 h at which time TLC analysis showed completion of the reaction. The solvent was evaporated, and the crude
- 20 residue was partitioned between CH₂Cl₂ and water. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to give crude product as a gray solid (3.6 g, 92%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (d, J = 2.80 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J = 11.60, 3.20 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 12.00 Hz, 1 H), 5.39-5.47 (m, 1 H), 3.80-3.90 (m, 1 H), 3.69-3.73 (m, 5.60 Hz, 1 H), 3.52-3.65 (m,
- 25 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.25-2.51 (m, 2 H).

Intermediate 3: 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-*N,N*-dimethyl-3-pyrrolidinamine

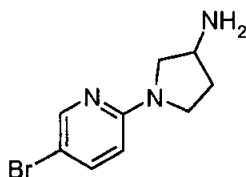
To a mixture of 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl methanesulfonate (15.0 g, 46.7 mmol), dimethylamine (33 wt%, 31.5 g, 233 mmol) in MeOH/H₂O (1:1, 20 mL) was added
5 DIEA (15 mL, 84.4 mmol). After addition, the reaction vessel was sealed and heated at 120 °C for 15 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography to give the title compound (2.7 g, 21%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 9.20, 2.40 Hz, 1 H), 6.22 (d, *J* = 9.20 Hz, 1 H), 3.71 (t, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 3.57 (t, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 3.40-3.49 (m, 1 H),
10 3.19 (t, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 2.75-2.81 (m, 1 H), 2.30 (s, 6 H), 2.20-2.25 (m, 1 H), 1.88-1.93 (m, 1 H).

Intermediate 4: 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-*N*-methyl-3-pyrrolidinamine

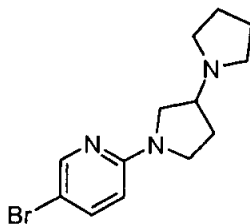
15 The above general procedure for Intermediate 3 was followed using 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl methanesulfonate (3.0 g, 9.34 mmol), aqueous MeNH₂ (20 wt%, 10 mL, excess), DIEA (10 mL, 58 mmol) in MeOH/H₂O (1:1, 20 mL). The title compound was obtained as a yellow solid (1.25 g, 52%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.14 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 8.80, 2.40 Hz, 1 H), 6.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.89-3.96 (m, 1
20 H), 3.75-3.85 (m, 1 H), 3.61-3.71 (m, 1 H), 3.49-3.59 (m, 1 H), 3.40-3.47 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.38-2.58 (m, 1 H), 2.05-2.30 (m, 1 H).

Intermediate 5: 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-ethyl-3-pyrrolidinamine

The above general procedure for Intermediate 3 was followed using 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl methanesulfonate (3.0 g, 9.34 mmol), aqueous EtNH₂ (20 wt%, 10 mL, excess), and DIEA (10 mL, 58 mmol) in MeOH/H₂O (1:1, 20 mL). The product was obtained as a yellow solid (560 mg, 22%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 7.98 (d, *J* = 0.80 Hz, 1 H), 7.45-7.55 (m, 1 H), 6.32-6.40 (m, 1 H), 3.55-3.63 (m, 1 H), 3.45-3.55 (m, 1 H), 3.22-3.44 (m, 2 H), 3.15 (t, *J* = 5.60 Hz, 1 H), 2.62-2.68 (m, 2 H), 2.22 (t, *J* = 5.20 Hz, 1 H), 1.84 (t, *J* = 6.00 Hz, 1 H), 1.14 (t, *J* = 7.60 Hz, 3 H).

Intermediate 6: 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinamine

The above general procedure for Intermediate 3 was followed using 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl methanesulfonate (3.0 g, 9.34 mmol), aqueous NH₃ (15 mL, excess), DIEA (5 mL, 30 mmol). The product was obtained as a pale yellow solid (910 mg, 40%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.16 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 7.93 (bs, 2 H), 7.68 (dd, *J* = 9.00, 2.40 Hz, 1 H), 6.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.80-3.90 (m, 1 H), 3.56-3.64 (m, 1 H), 3.37-3.52 (m, 3 H), 2.16-2.30 (m, 1H), 1.88-2.10 (m, 1 H).

Intermediate 7: 1'-(5-bromo-2-pyridinyl)-1,3'-bipyrrolidine

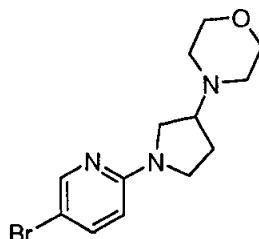
A mixture of 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl methanesulfonate (1.0 g, 3.10 mmol) in pyrrolidine (15 ml, 182 mmol) was heated at 120°C for 18 h. The solvent

34

22

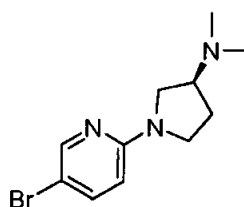
was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography to give the title compound as an orange solid (800 mg, 87%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 7.94 (d, $J = 1.60$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J = 9.20, 2.40$ Hz, 1 H), 6.35 (d, $J = 8.80$ Hz, 1 H), 3.59 (t, $J = 7.20$ Hz, 1 H), 3.35-3.52 (m, 3 H), 3.22-3.32 (m, 1 H), 3.11-3.20 (m, 1 H), 3.06-3.14 (m, 1 H), 2.82-2.87 (m, 2 H), 2.10-2.22 (m, 1 H), 1.75-1.95 (m, 5 H).

Intermediate 8: 4-[1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl]morpholine



A mixture of 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl methanesulfonate (0.6 g, 1.86 mmol) in morpholine (5 mL) was heated at 60°C for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography to give the title compound as a yellow solid (500 mg, 86%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.09 (d, $J = 2.00$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 8.80, 2.40$ Hz, 1 H), 6.17 (d, $J = 8.80$ Hz, 1 H), 3.55-3.67 (m, 4 H), 3.51-3.58 (m, 1 H), 3.50-3.54 (m, 1 H), 3.25-3.35 (m, 1 H), 3.10-3.20 (m, 1 H), 2.81-2.91 (m, 1H), 2.40-2.55 (m, 4 H), 2.12-2.19 (m, 1 H), 1.81-1.92 (m, 1H).

Intermediate 9: (3S)-1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N,N-dimethyl-3-pyrrolidinamine



20

In a microwave reaction vial containing a stirring bar, a mixture of 5-bromo-2-iodopyridine (284 mg, 1.0 mmol) and (3S)-N,N-dimethyl-3-pyrrolidinamine (137 mg, 1.2 mmol) in DMF (1.0 mL) was heated to 200°C in a microwave reactor (Emrys Optimizer from Personal Chemistry) for 30 minutes. After cooling to room temperature, the solvent was removed by evaporation under reduced pressure. The residue was loaded onto Isco for purification, eluting with dichloromethane:methanol. The title compound was obtained as a pale yellow solid (214 mg, 79%): ^1H NMR (400

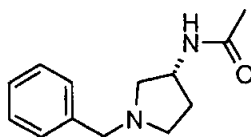
25

35

MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.02 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J = 9.03, 2.44 Hz, 1 H) 6.39 (d, J = 9.03 Hz, 1 H) 3.67 (dd, J = 10.01, 7.32 Hz, 1 H) 3.52 - 3.60 (m, 1 H) 3.24 - 3.37 (m, 1 H) 3.11 - 3.19 (m, 1 H) 2.77 - 2.90 (m, 1 H) 2.30 (s, 6 H) 2.24 (ddd, J = 11.99, 6.62, 5.31 Hz, 1 H) 1.79 - 1.93 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 270, 272 ($M+H$) $^+$.

5

Intermediate 10: N-[(3R)-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl]acetamide

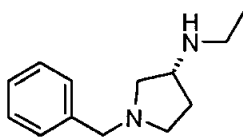


A 2L jacketed laboratory reactor was charged with a solution of (3R)-1-(phenylmethyl)-3-

- 10 pyrrolidinamine (137 g, 0.777 mol) in dichloromethane (DCM, 1 L), the jacket temperature was set to 20 °C, and neat acetic anhydride (75 mL, 0.795 mol) was added slowly dropwise while maintaining a gentle reflux; the addition required ca. 15 min. The reaction mixture was stirred for about 1 hr, and allowed to return to 20 °C. The solution was washed three times with 5% Na₂CO₃ solution (3 X 1L); the layers
- 15 were separated and the DCM layer was set aside. The combined aqueous layers were extracted once with DCM (350 mL), and the combined DCM layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated by rotovap and then under high vacuum, to afford a light amber oil (157.45 g, 93%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.48 - 1.63 (m, 1 H), 1.91 (s, 3 H), 2.16 -
- 20 2.32 (m, 2 H), 2.46 - 2.59 (m, 2 H), 2.79 - 2.87 (m, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 4.35 - 4.46 (m, 1
- H), 5.78 - 5.92 (m, 1 H), 7.19 - 7.34 (m, 5 H).

Intermediate 11: (3R)-N-ethyl-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinamine

25



To a mechanically stirred solution of N-[(3R)-1-(phenylmethyl)-

3-pyrrolidinyl]acetamide (157.4 g, 721 mmol) in tetrahydrofuran (THF) (300 ml) at

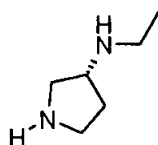
- 30 ambient temperature was added lithium aluminum hydride (1.3L, 1.3 mol, 1M in THF) dropwise over 1.5 hrs. The reaction was heated at reflux for 6 hrs, and then allowed

36

24

to stir at ambient temperature overnight. The reaction was cooled to 5°C and quenched by the very slow addition of water (80 mL) followed by 15% NaOH (80 mL) and additional water (240 mL). This mixture was allowed to stir for 1 hr before filtering. The filter cake was rinsed with THF (2 X 400 mL), and the filtrate was concentrated. Fresh THF (500 mL) was added, and the mixture was concentrated again to afford the desired crude product as a yellow oil (140.1 g, 95%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.18 - 7.32 (m, 5 H), 3.57 (d, *J* = 1.64 Hz, 2 H), 3.24 - 3.33 (m, 1 H), 2.72 (dd, *J* = 9.25, 6.78 Hz, 1 H), 2.45 - 2.63 (m, 3 H), 2.31 (dd, *J* = 9.35, 5.14 Hz, 1 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 1.53 (dddd, *J* = 13.06, 7.93, 5.40, 5.27 Hz, 1 H), 1.06 (t, *J* = 7.14 Hz, 3 H).

Intermediate 12: (3R)-N-ethyl-3-pyrrolidinamine

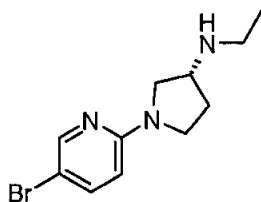


15

To a mechanically stirred solution of (3R)-N-ethyl-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinamine (140 g, 686 mmol) in methanol (1.2 L) was added palladium hydroxide on carbon (18 g, 25.6 mmol) and ammonium formate (173 g, 2743 mmol). The reaction was heated at reflux for 2.5 hrs. After cooling to RT, the reaction was filtered and the filtrate was concentrated. The oil was taken up in THF (800mL) and cooled in an ice bath. 50% aqueous sodium hydroxide (71 mL) was added, and the mixture was stirred for 15 minutes. Magnesium sulfate (35 g) was added, and the mixture was stirred for 15 minutes. The mixture was diluted with DCM (1 L), and filtered through Celite. The filtrate was concentrated, taken up in fresh DCM, dried over magnesium sulfate, and concentrated to afford the desired crude product as a yellow oil (47.8 g, 61%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.19 - 3.28 (m, 1 H), 3.04 (ddd, *J* = 10.97, 7.99, 6.11 Hz, 1 H), 2.95 (dd, *J* = 11.41, 6.06 Hz, 1 H), 2.80 - 2.89 (m, 1 H), 2.72 (dd, *J* = 11.36, 4.06 Hz, 1 H), 2.52 - 2.65 (m, 3 H), 1.95 (td, *J* = 13.36, 7.61 Hz, 1 H), 1.43 - 1.54 (m, 1 H), 1.07 (t, *J* = 7.09 Hz, 3 H).

30

37

Intermediate 13: (3R)-1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-ethyl-3-pyrrolidinamine

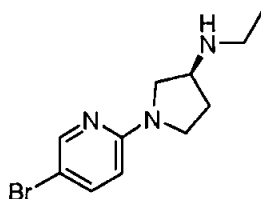
The 5-bromo-2-fluoropyridine (1.541 g, 8.76 mmol) in CH₃CN (3 mL) was treated with DIEA (1.530 mL, 8.76 mmol) followed by (3R)-N-ethyl-3-pyrrolidinamine (1 g, 8.76 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 15 hours whereupon LCMS indicated 90% product. The reaction was diluted with EtOAc and 1N NaOH. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated in vacuo to give 1.3 g of the title compound as an orange oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.11 (dd, *J* = 2.9, 0.8 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.20 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1 H), 3.62 (dd, *J* = 10.3, 6.2 Hz, 1H), 3.55-3.41 (m, 2 H), 3.37 (dt, *J* = 9.9, 7.3 Hz, 1 H), 3.16 (dd, *J* = 10.1, 5.2, 1 H), 2.67 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.24-2.13 (m, 1 H), 1.88-1.77 (m, 1 H), 1.1 (t, *J* = 7.1, 3 H); ES-LCMS *m/z* 270, 272 (*M*+*H*)⁺.

An alternative procedure was used for a larger-scale synthesis of the title compound. Thus, a mixture of (3R)-N-ethyl-3-pyrrolidinamine (47.8 g, 419 mmol), 5-bromo-2-fluoropyridine (70.0 g, 398 mmol), DIEA (88 mL, 502 mmol), and acetonitrile (50 mL) was stirred at ambient temperature for 16 hrs. HPLC showed that the reaction was ~60% complete. The reaction was warmed at 60°C for 18 hrs, then returned to ambient temperature. The mixture was diluted with ethyl acetate (1 L), and saturated aqueous sodium bicarbonate (1 L) was added. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (600 mL). The combined ethyl acetate was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (95:5/chloroform: methanol, followed by 90:10:2/chloroform:methanol:ammonium hydroxide), to afford the desired product as a pale yellow oil that crystallized on standing (50.6g, 47%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.11 (d, *J* = 2.36 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 8.94, 2.36 Hz, 1 H), 6.20 (d, *J* = 8.94 Hz, 1 H), 3.62 (dd, *J* = 10.28, 6.27 Hz, 1 H), 3.41 - 3.56 (m, 2 H), 3.36 (dt, *J* = 9.92, 7.32 Hz, 1 H), 3.17 (dd, *J* = 10.28, 5.34 Hz, 1 H), 2.68 (q, *J* = 7.19 Hz, 2 H), 2.12 - 2.24 (m, 1 H), 1.77 - 1.88 (m, 1 H), 1.10 (t, *J* = 7.09 Hz, 3 H). Fractions

20

containing ~2-3% of the starting pyridine were combined and concentrated to afford additional product (11.2g, 10%).

Intermediate 14: (3S)-1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-ethyl-3-pyrrolidinamine



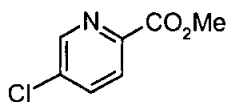
5

The 5-bromo-2-fluoropyridine (1.541 g, 8.76 mmol) in CH₃CN (3 mL) was treated with DIEA (1.530 mL, 8.76 mmol) followed by (3S)-N-ethyl-3-pyrrolidinamine (1 g, 8.76 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 15 hours whereupon LCMS indicated 90% product. The reaction was diluted with EtOAc and 1N NaOH. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated in vacuo to give the title compound as an orange oil (1.3 g, 55%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.11 (dd, *J* = 2.9, 0.8 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.20 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1 H), 3.62 (dd, *J* = 10.3, 6.2 Hz, 1H), 3.55-3.41 (m, 2 H), 3.37 (dt, *J* = 9.9, 7.3 Hz, 1 H), 3.16 (dd, *J* = 10.1, 5.2, 1 H), 2.67 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.24-2.13 (m, 1 H), 1.88-1.77 (m, 1 H), 1.1 (t, *J* = 7.1, 3 H); ES-LCMS *m/z* 270, 272 (*M*+*H*)⁺.

10

15

Intermediate 15: methyl 5-chloro-2-pyridinecarboxylate



20

To a solution of 2-bromo-5-chloropyridine (30.0 g, 155.9 mmol) in MeOH (280 mL) was added Pd(OAc)₂ (3.5 g, 10.8 mmol), dppf (17.3 g, 37.96 mmol), Et₃N (42.0 mL, 312 mmol). The resulting mixture was stirred at 50°C under a CO atmosphere (15 psi) for 24 h, then concentrated under reduced pressure to give crude residue. This residue was partitioned between EtOAc (3 X 500 mL) and water (300 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and evaporated. Flash chromatography of the residue over silica gel, by using 10:1 petroleum ether/EtOAc, afforded the title compound as a pale yellow solid (25 g, 93%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.60 (d, *J* = 1.60 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 7.75 (dd, *J* = 8.40, 2.40 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H).

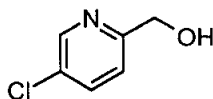
25

30

27

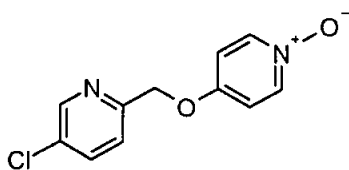
39

Intermediate 16: (5-chloro-2-pyridinyl)methanol



To a cooled (0°C) solution of methyl 5-chloro-2-pyridinecarboxylate (43 g, 251 mmol) in methanol (400 mL) was added NaBH₄ (28.7 g, 754 mmol) in small portions over approximately 30 min. After addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, at which time TLC analysis showed the completion of the reaction. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure, and the residue was adjusted to pH 1 by adding 1N HCl. The resulting solution was extracted with EtOAc (3 X 300 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and evaporated. Flash chromatography of the residue over silica gel using 10:1 petroleum ether/EtOAc as eluent provided the title compound (36 g, 99%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.44 (d, *J* = 1.60 Hz, 1 H), 7.62 (dd, *J* = 8.40, 2.40 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 3.83 (s, 1 H).

Intermediate 17: 4-[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy}pyridine-1-oxide



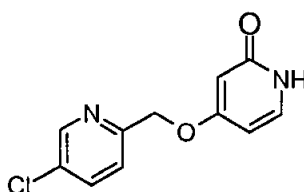
Sodium (7.5 g, 326 mmol) was added to a solution of (5-chloro-2-pyridinyl)methanol (36 g, 252 mmol) in THF (400 mL). After addition, the mixture was stirred at reflux for 16 h and then cooled to room temperature. To this mixture, a solution of 4-nitropyridine *N*-oxide (11.7 g, 84 mmol) in THF (100 mL) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for another 4 h. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Et₂O was added and a precipitate was formed. The precipitate was collected by filtration and washed with Et₂O (3 X). This solid was dissolved in CH₂Cl₂ and filtered. The filtrate was dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound (9.7 g, 49%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.54 (d, *J* = 0.80 Hz, 1 H), 8.09 (m, 2 H), 7.71 (dd, *J* = 8.40, 2.40 Hz, 2 H), 7.39 (dd, *J* = 8.40, 0.40 Hz, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 5.17 (s, 2 H).

An alternative procedure was used for a larger-scale synthesis of the title compound. Thus, a stirred mixture of (5-chloro-2-pyridinyl)methanol (15.36 g, 107 mmol) and 4-nitropyridine 1-oxide (14.99 g, 107 mmol) in DCM (250 mL) cooled in an ice/water bath was charged with benzyltriethylammonium chloride (0.682 g, 3.00 mmol), and

40

9M NaOH (140 mL) was added dropwise via addition funnel. The mixture was stirred for 2.5 hours at room temperature with periodic checking by HPLC. The reaction mixture became a dark solution over this time period with easier stirring. LC/MS indicated that the reaction was complete. Water (300 mL) was added to the reaction and it quickly became an oily suspension. The reaction mixture was diluted with DCM and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted 3 more times with DCM, and the combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate. Concentration yielded a bright yellow solid, which was collected, washed with ether, and dried overnight (22.37 g, 88%): ES-LCMS m/z 237 ($M+H$)⁺.

Intermediate 18: 4-[[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy}-2(1H)-pyridinone

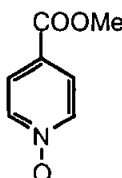


trifluoroacetic anhydride (TFAA) (9.7 g, 46.6 mmol) was added dropwise to a stirred and cooled (0 °C) solution of 4-[[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy}pyridine-1-oxide (1.1 g, 4.7 mmol) and Et₃N (1.4 g, 14.0 mmol) in THF (15 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h, at which time TLC analysis showed almost completion of the reaction. The reaction mixture was diluted with water, and then extracted with CH₂Cl₂ (3 X). The combined organic layers were washed with water, 1 N NaOH, brine, dried and concentrated in vacuo. The residue solid was triturated with ether to give the title compound (850 mg, 77%): ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.11 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 7.96 (d, *J* = 6.00 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 7.60 Hz, 1 H), 5.92 (d, *J* = 4.80 Hz, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H); ES-LCMS m/z 237 ($M+H$).

An alternative procedure was used for a larger-scale synthesis of the title compound. Thus, 4-[[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy}pyridine-1-oxide (25 g, 106 mmol) and triethylamine (44.2 mL, 317 mmol) were allowed to stir in 300 mL of THF while cooling in an ice bath. Trifluoroacetic anhydride (224 mL, 1585 mmol) was added dropwise via addition funnel. The reaction mixture was allowed to stir an additional 15 min at ice bath temperature, and then warmed to room temperature. The reaction was allowed to stir overnight at room temperature. The next morning, LC/MS indicated that the reaction was complete. The reaction was poured over ice, and the resulting solution was extracted with DCM (4 X 100 mL). The organic layers were combined, washed with water, 1N NaOH, saturated brine solution, dried over sodium

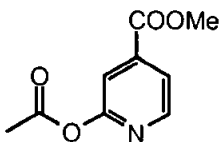
sulfate, and concentrated. The resulting solid was purified via chromatography using a gradient of (0-100% EtOAC/hexanes over a 30 minute run), to provide the title compound as a white solid (15 g, 60%).

5 Intermediate 19: methyl isonicotinate *N*-oxide



To methyl isonicotinate (13.70 g, 100 mmol) and methyltrioxorhenium (125 mg, 0.5 mmol) in dichloromethane (40 mL) was added dropwise 30% hydrogen peroxide/water (20 mL, 200 mmol), and the mixture was stirred at ambient temperature for 18 h. Manganese dioxide (40 mg) was slowly added and vigorous bubbling occurred. After 2 h stirring at ambient temperature, water/brine (1:1) was added, and the mixture was extracted with dichloromethane (3 X). The organic layer was dried over sodium sulfate, and concentrated to provide the title compound as a pale yellow solid (15.2 g, 99%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

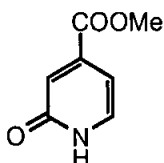
Intermediate 20: methyl 2-(acetyloxy)-4-pyridinecarboxylate



A mixture of methyl isonicotinate *N*-oxide (15.0 g, 97.9 mmol) and acetic anhydride (150 mL) was heated to 14°C for 6 h. The mixture was concentrated, and the residue was heated to 60°C with methanol and activated charcoal (Darco G-60) for 15 min, then filtered through a bed of Celite. The filtrate was concentrated, and the residue was triturated with diethyl ether. The solid was filtered to provide recovered methyl isonicotinate *N*-oxide (4.0 g, 26%). The filtrate was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, brine, and dried over sodium sulfate. The solution was concentrated and purified by column chromatography on silica gel, eluting with 2% methanol:dichloromethane, to afford the title compound as a pale yellow solid (5.0 g, 26%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.56 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

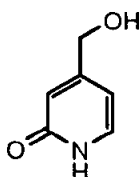
42

Intermediate 21: methyl 2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinecarboxylate



Methyl 2-(acetyloxy)-4-pyridinecarboxylate (5.0 g) and methanol (50 mL) were heated at 73°C for 18 h, then concentrated to provide the title compound as a pale yellow solid (3.67 g, 94%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.9 (br s, 1H), 7.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.48 (dd, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 154 (*M*+*H*)⁺.

Intermediate 22: 4-(hydroxymethyl)-2(1*H*)-pyridinone

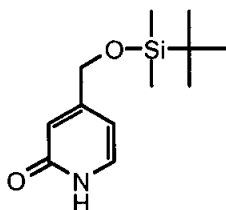


10

To a suspension of methyl 2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinecarboxylate (1.37 g, 8.98 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (23 mL) was added dropwise 2 M lithium borohydride/tetrahydrofuran (22.5 mL, 45 mmol), and the mixture was heated to 55°C under a nitrogen atmosphere for 3.5 h. Methanol (15 mL) and water (3 mL) were carefully added, and the mixture was stirred at ambient temperature for 30 min. The mixture was concentrated and more methanol (10 mL) was added carefully. After stirring for 30 min, the mixture was adsorbed on silica gel and placed on top of a silica gel column, eluting with 0 to 30% methanol:dichloromethane, to obtain the title compound as an off-white solid (0.99 g, 88%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.29 (br s, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.03 (dd, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 5.27 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H).

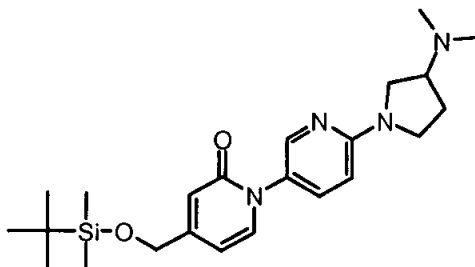
20

Intermediate 23: 4-(((1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl)oxy)methyl)-2(1*H*)-pyridinone



To a suspension of 4-(hydroxymethyl)-2(1*H*)-pyridinone (0.98 g, 7.9 mmol) and DMF (10 mL) was added imidazole (0.64 g, 9.45 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.25 g, 8.26 mmol), and the mixture was stirred at ambient temperature under a nitrogen atmosphere for 18 h. The mixture was poured into water (30 mL), and stirred for 30 min. The solid was filtered, rinsed with water, and air-dried to provide 4-(((1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl)oxy)methyl)-2(1*H*)-pyridinone as an off-white solid (1.64 g, 88%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.34 (br s, 1H), 7.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.01 (dd, *J* = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 4.5 (s, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); EI-LCMS *m/z* 241 (*M*+*H*)⁺.

Intermediate 24: 6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-4-(((1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl)oxy)methyl)-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one

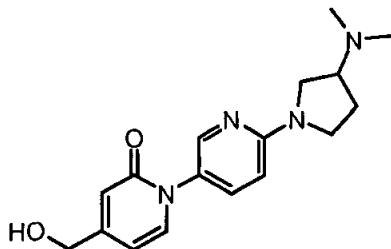


A mixture of 4-(((1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl)oxy)methyl)-2(1*H*)-pyridinone (0.1 g, 0.41 mmol), 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-*N,N*-dimethyl-3-pyrrolidinamine (0.11 g, 0.41 mmol), copper (I) iodide (39 mg, 0.21 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine (29 mg, 0.41 mmol), potassium carbonate (0.113 g, 0.82 mmol), and anhydrous 1,4-dioxane (3.5 mL) was degassed with a stream of nitrogen for 5 min, sealed, and heated to 120°C for 18 h. The mixture was diluted with ethyl acetate, filtered through a bed of Celite, and the filtrate was washed with dilute (5%) aqueous ammonium hydroxide (2 X), brine, dried over sodium sulfate, and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with 2 M methanolic ammonia in dichloromethane 1:19, to afford the title compound as an off-white solid (0.124 g, 69%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.0 (d, *J* = 2.6

44

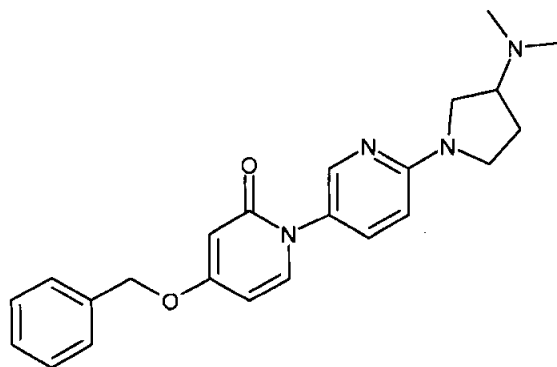
Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.5 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 6.5 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.68 (dd, $J = 10.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.12 (dd, $J = 10.0, 8.4$ Hz, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); EI-LCMS m/z 429 ($M+H$)⁺.

Intermediate 25: 6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-4-(hydroxymethyl)-2H-1,3'-bipyridin-2-one



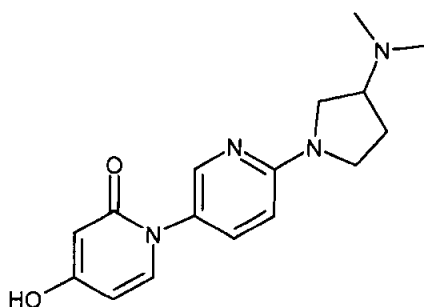
Cold trifluoroacetic acid/water (9:1, 2 mL) was added to 6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-4-([[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy)methyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one (0.12 g), and the mixture was stirred at 0°C for 3 h. The mixture was concentrated, and the residue was partitioned between dichloromethane and a small amount of saturated aqueous sodium bicarbonate. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 X) and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated to provide the title compound as a glass (72 mg, 79%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 6.49 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.16 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.36 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J = 10.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.57 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.9-2.7 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 7H), 1.9-1.7 (m, 1H); EI-LCMS m/z 315 ($M+H$)⁺.

Intermediate 26: 6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-4-[(phenylmethyl)oxy]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



Commercially available 4-[(phenylmethyl)oxy]-2(1H)-pyridinone (2 g, 9.94 mmol), 1-
5 (5-bromo-2-pyridinyl)-N,N-dimethyl-3-pyrrolidinamine (2.69 g, 9.94 mmol), K_2CO_3
(2.75 g, 19.88 mmol), and CuI (0.379 g, 1.988 mmol) were combined, followed by a
solution of *trans*-N,N'-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine (0.283 g, 1.988 mmol) in
toluene (12 mL). The reaction mixture was stirred in a sealed tube at 160°C for 24 h,
then cooled to 25°C and diluted with dichloromethane/methanol. The reaction
10 mixture was filtered through Celite, and the filtrate was concentrated in vacuo to give
a solid. Recrystallization from ethyl acetate provided the title compound as a gray
solid (3.5 g, 90%): ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 7.96 (d, J = 2.6 Hz, 1 H),
7.52-7.28 (m, 7 H), 6.56 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1 H), 6.05 (d, J
= 2.8 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 3.78 (dd, J = 10.2, 7.3 Hz, 1 H), 3.66 (t, J = 8.8 Hz, 1 H),
15 3.42 (dt, J = 10.2, 6.9 Hz, 1 H), 3.30-3.20 (m, 1 H), 2.98-2.85 (m, 1 H), 2.37-2.23 (m,
1 H), 1.99-1.83 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 391 ($M+H$) $^+$.

Intermediate 27: 6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-4-hydroxy-2H-1,3'-bipyridin-2-one

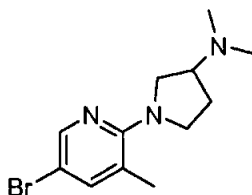


20 A solution of 6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-4-[(phenylmethyl)oxy]-2H-1,3'-
bipyridin-2-one (3.5 g, 8.96 mmol) in MeOH was treated with 10% palladium on

46

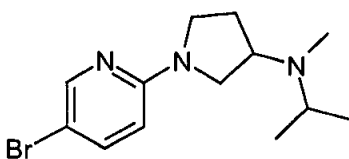
carbon (0.286 g, 0.269 mmol), then stirred under a hydrogen balloon for 16 h. The reaction mixture was filtered through Celite, and the filtrate was concentrated in vacuo to provide the title compound as a beige solid (2.35 g, 87%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 7.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 9.0$, 1 H), 6.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.79 (dd, $J = 10.3, 7.3$ Hz, 1 H), 3.67 (br t, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 3.42 (dt, $J = 10.2, 7.1$ Hz, 1 H), 3.32-3.24 (m, 1 H), 3.08-2.96 (m, 1 H), 2.38 (s, 6 H), 2.36-2.26 (m, 1 H), 2.00-1.87 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 301 ($M+H$) $^+$.

10 Intermediate 28: 1-(5-bromo-3-methyl-2-pyridinyl)-N,N-dimethyl-3-pyrrolidinamine



To a 250 mL round-bottomed flask was charged 5-bromo-2-fluoro-3-methyl pyridine (3 g, 15.79 mmol), N,N-dimethyl pyrrolidine (4.51 g, 39.5 mmol) in acetonitrile (125 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was diluted with 250 mL of ethyl acetate, and then washed with 1N sodium carbonate aqueous (2 X). The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate, and the combined organic layers were then dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated. The crude product precipitated during concentration, and was washed with 5% methanol in dichloromethane, to give the title compound (1.5g, 30%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.62 – 3.49 (m, 4 H) 2.74 (t, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 2.27 (s, 6H), 2.15 (s, 3 H), 2.06 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H).

Intermediate 29: 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-methyl-N-(1-methylethyl)-3-pyrrolidinamine

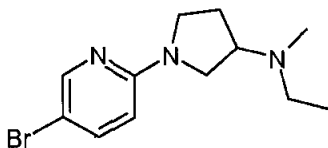


1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl methanesulfonate (200 mg, 0.623 mmol) was dissolved in anhydrous acetonitrile (5 mL, 0.125M) and treated with excess N-methyl-2-propanamine (3 ml), then the reaction vessel was sealed. The reaction was heated to 100°C, and allowed to stir for 15 h. After cooling to 25°C, the solvent was removed under

47

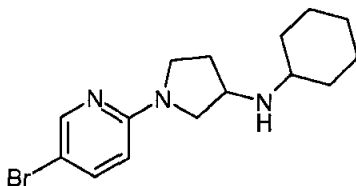
reduced pressure, and the residue purified by flash chromatography to give the title compound (127 mg, 68%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 8.03 (d, $J = 0.64$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J = 9.03$, 2.58 Hz, 1 H), 6.43 (dd, $J = 9.03$ Hz, 0.64 Hz, 1 H), 3.65-3.76 (m, 2 H), 3.45-3.61 (m, 2 H), 3.03-3.17 (m, 3 H), 2.18-2.41 (m, 3 H), 1.81-1.93 (m, 1 H), 1.03-1.08 (d, 6 H).

Intermediate 30: 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-ethyl-N-methyl-3-pyrrolidinamine



1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl methanesulfonate (200 mg, 0.623 mmol) was dissolved in anhydrous acetonitrile (5 mL, 0.125M), then treated with excess N-methylethanamine (3 mL). The reaction vessel was sealed, then heated to 100°C and stirred for 15 h. After cooling to 25°C , the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography to give the title compound (162 mg, 88%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.15 (s, 1 H), 7.48 (dd, $J = 8.96$, 2.50 Hz, 1 H), 6.24 (d, $J = 8.96$ Hz, 1 H), 3.71-3.76 (m, 2 H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2 H), 2.55 (br. s., 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.23-2.28 (m, 1 H), 1.08-1.11 (d, 3 H).

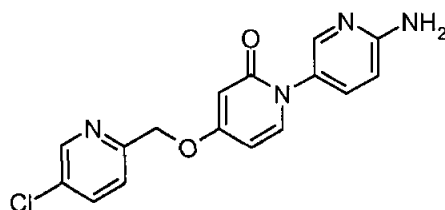
Intermediate 31: 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-cyclohexyl-3-pyrrolidinamine



A mixture of 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-cyclohexyl-3-pyrrolidinamine (500 mg, 1.557 mmol) and cyclohexylamine (154 mg, 1.557 mmol) in a sealed reaction vessel was heated to 120°C , and allowed to stir overnight. The crude reaction mixture was concentrated in vacuo, then purified by flash chromatography to give the title compound (195 mg, 39%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.07 (dd, $J = 2.28$, 0.42 Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J = 8.98$, 2.57 Hz, 1 H), 6.37-6.39 (m, 1 H), 3.38-3.54 (m, 2 H), 3.23-3.34 (m, 3H), 3.13-3.16 (m, 1 H), 2.97-3.04 (m, 1 H), 2.37-2.45 (m, 1 H) 2.02-2.11 (m, 1 H) 2.14-2.17 (m, 6 H), 0.90-1.27 (m, 5 H); ES-LCMS m/z 325 ($M+H$) $^+$.

48

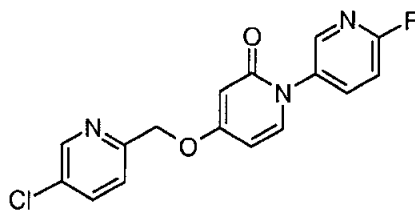
Intermediate 32: 4-[[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(amino)-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one



To a solution of 4-[[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1*H*)-pyridinone (9 g, 38 mmol) in anhydrous DMF (250 mL) was added 2-amino-5-iodo pyridine (9.18 g, 41.7 mmol),
5 Cul (1.5 g, 7.56 mmol), K₂CO₃ (15.7 g, 114 mmol), and 8-hydroxyquinoline (0.9 g, 7.2 mmol), and the mixture was heated at 120°C for 12 h. After LC-MS showed the starting material was consumed, the solvent was removed in *vacuo* to give the crude product, which was purified by column chromatography (EA/PE = 3:1, to EA to
10 DCM/MeOH = 10:1, to MeOH) to afford 4-[[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(amino)-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one (8.0 g, 71.9%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.51 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 7.83- 7.87 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 7.45 (d, *J* = 7.60 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.24 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 2.80 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H).

15

Intermediate 33: 4-[[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(fluoro)-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one

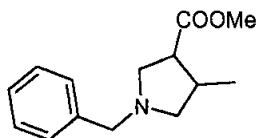


To a solution of HF/pyridine (50 mL) in pyridine (50 mL) in an ice bath was added 4-
20 [[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(amino)-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one (5.0 g, 15.2 mmol). After stirring at room temperature for 30 min, the mixture was cooled at -20°C. NaNO₂ (1.5 g, 20 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After TLC showed the starting material was completely consumed, the mixture was poured into saturated aqueous K₂CO₃ solution (200 mL)
25 at 0°C with stirring. The mixture was extracted with EA (3 X 800 mL), and the combined organic layer was dried over MgSO₄, and concentrated to give 4-[[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(fluoro)-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one (4.7 g, 93%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.57 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.00 Hz,

49

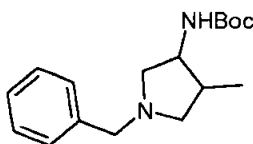
1H), 8.03 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.60, 2.40$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.60$ Hz, 2H), 7.20 (dd, $J = 7.20, 2.80$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 7.60, 2.40$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H).

5 Intermediate 34: methyl 1-benzyl-4-methylpyrrolidine-3-carboxylate



To a solution of (*E*)-methyl but-2-enoate (23 g, 229.73 mmol) in dry CH_2Cl_2 (containing 0.5% TFA, 700 mL) was added *N*-benzyl-1-methoxy- *N*-[(trimethylsilyl)methyl]methanamine (68.18 g, 221.73 mmol) at 0°C under a nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was washed with saturated aqueous Na_2CO_3 (100 mL), dried over Na_2SO_4 , concentrated, and distilled to give methyl 1-benzyl-4-methylpyrrolidine-3-carboxylate (40 g, 74.6%, 110°C , 5 mm Hg) as a colorless oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.1 (s, 3H), 2.2 (t, 1H), 2.4-2.6 (t, 2H), 2.7-2.9 (t, 1H), 3.6-3.8 (t, 5H), 7.2-7.4 (t, 5H); LCMS m/z 234 ($M+H$) $^+$.

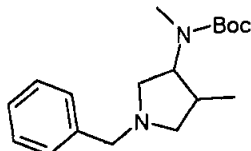
Intermediate 35: 1-benzyl-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-methylpyrrolidine



A solution of compound methyl 1-benzyl-4-methylpyrrolidine-3-carboxylate (40 g, 171 mmol) in aqueous HCl (12M, 300 mL) was heated at $70\sim 80^\circ\text{C}$ overnight. The reaction solution was concentrated in high vacuo to give crude 1-benzyl-4-methylpyrrolidine-3-carboxylic acid (45 g, 100%) as semi-solid. To a solution of this crude acid (45 g, 167 mmol) and Et_3N (45 g, 440 mmol) in toluene (600 mL) was added DPPA (58 g, 211 mmol) and 2-methylpropan-2-ol (40 g, 352 mmol), and the reaction mixture was heated at reflux overnight. The resulting mixture was diluted with EtOAc (1 L) and water (500 mL). The organic layer was separated and concentrated to give the residue, which was purified by column chromatography (PE:EA = 10:1) to give 1-benzyl-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-methylpyrrolidine as a white solid (12 g, 23.5%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.1 (d, 3H), 1.4-1.5 (s, 9H), 1.8-2.1 (m, 2H), 2.6-2.7 (d, 2H), 2.9-3.1 (m, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.8 (b, 1H), 4.8 (b, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H); LCMS m/z 291 ($M+H$) $^+$.

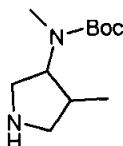
80

Intermediate 36: 1-benzyl-3-(N-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-methylpyrrolidine

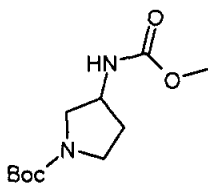


- 5 To a solution of 1-benzyl-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-methylpyrrolidine (2 g, 6.89 mmol) in anhydrous THF (50 mL) was added LAH (0.4 g, 10.33 mmol) at 0°C under nitrogen atmosphere, and the reaction mixture was heated to reflux for 3 hours. TLC showed the reaction was complete. The reaction mixture was cooled to room temperature, and water (0.4 mL), then aqueous NaOH (15%, 0.6 mL), then
- 10 water (1.2 mL) were added. The resulting mixture was filtered, and the filtrate was cooled to 0°C before Boc₂O (1.8 g, 8.26 mmol) was added. After the reaction solution was stirred at temperature for a further 3 h, the solvent was removed in vacuo, and the residue was diluted with aqueous NaOH (2M, 20 mL) and CH₂Cl₂ (50 mL). The organic layer was separated, washed with brine (10 mL), dried over
- 15 Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (PE:EA = 10:1) to give 1-benzyl-3-(N-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-methylpyrrolidine as a colorless oil (1.6 g, 76%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.0 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 3H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.6 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H); LCMS *m/z* 304
- 20 (*M*+H)⁺.

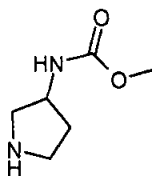
Intermediate 37: 3-(N-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-methylpyrrolidine



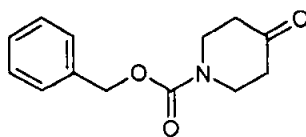
- A mixture of 1-benzyl-3-(N-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-methylpyrrolidine
- 25 (0.5 g, 1.64 mmol) and Pd(OH)₂/C (0.1 g) in EtOH (10 mL) was stirred under H₂ (30 psi) for 5 h. After TLC showed that the reaction was completed, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated in vacuo to give 3-(N-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-methylpyrrolidine as colorless oil (0.3 g, 80%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.0 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.1 (m, 3H), 2.6 (m, 1H), 2.7-2.8
- 30 (m, 4H), 3.1 (m, 1H), 4.2 (b, 1H).

Intermediate 38: 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-(methoxycarbonylamino)pyrrolidine

To a mixture of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-aminopyrrolidine (650 mg, 3.49 mmol) and
5 Et₃N (1.06 g, 10.47 mmol) in dry DCM (10 mL) was added methyl chloroformate (461
mg, 4.89 mmol) dropwise. After being stirred at room temperature for 2 h, the
mixture was diluted with 50 mL of DCM. The mixture was washed with H₂O (20 mL)
and brine (20 mL), dried over MgSO₄, and concentrated to give 1-(*tert*-
butoxycarbonyl)-3-(methoxycarbonylamino)pyrrolidine (630 mg, yield 74.0%), which
10 was used for the next step without further purification: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄)
δ ppm 4.08 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H),
3.12-3.17 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

Intermediate 39: 3-(methoxycarbonylamino)pyrrolidine

15 A solution of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-(methoxycarbonylamino)pyrrolidine (630 mg, 2.57
mmol) in HCl/MeOH (4N, 2 mL) was stirred at room temperature for 1 h. After TLC showed
the starting material was completely consumed, the solvent was removed to give 3-
(methoxycarbonylamino)pyrrolidine (380 mg, 100%), which was used in the next step
20 without further purification: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 4.19-4.25 (m, 1H), 3.63 (s,
3H), 3.43-3.45 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 1H), 2.21-2.30 (m, 1H), 1.96-2.03
(m, 1H).

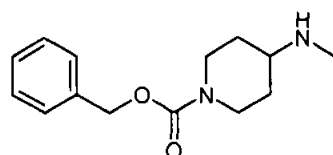
Intermediate 40: 1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-4-one

25 To a 4 N HCl/MeOH solution (100 mL) was added 1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-
4-one (10 g, 50.22 mmol) at 0°C, and the resulting mixture was stirred at room

52

temperature overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure to give crude piperidin-4-one hydrochloride (6.78 g, 100%), which was used in the next step without further purification. To a solution of piperidin-4-one hydrochloride (6.78 g, 50.22 mmol) and K_2CO_3 (18.02 g, 130.57 mmol) in 1,4-dioxane (60 mL) and water (60 mL) was added benzyl chloroformate (9.39 g, 55.24 mmol) dropwise at 0°. After addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h, at which time TLC analysis showed the completion of the reaction. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure, and the residue was extracted with EtOAc (3 X 40 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and evaporated to give 1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-4-one (11.7 g, 99%): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.30-7.382 (m, 5 H), 5.170 (s, 2 H), 3.79-3.81 (m, 3 H), 2.45 (s, 2H).

Intermediate 41: 1-(benzyloxycarbonyl)-4-methylaminopiperidine

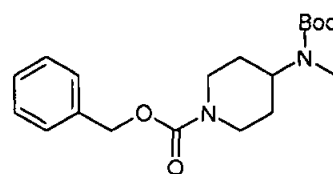


15

To a suspension of 1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-4-one (4 g, 17.16 mmol), methanamine hydrochloride (1.95 g, 18.88 mmol) and triacetoxy sodium borohydride (5.09 g, 24.02 mmol) in DCE (46 mL) was added HOAc (0.8 mL, 12.7 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was treated with saturated aqueous $NaHCO_3$ (50 mL), extracted with CH_2Cl_2 (3 X 40 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to give crude 1-(benzyloxycarbonyl)-4-methylaminopiperidine (4 g, 100%): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.31-7.35 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.86 (t, J = 10 Hz, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.22-1.39 (m, 2H).

25

Intermediate 42: 1-(benzyloxycarbonyl)-4-(N-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)piperidine



To a solution of 1-(benzyloxycarbonyl)-4-methylaminopiperidine (0.5 g, 2.01 mmol)

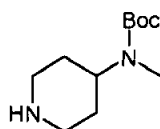
30

53

and di-*tert*-butyl dicarbonate (483.39 mg, 2.21 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL) was added NEt₃ (611.25 mg, 6.04 mmol), and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated in vacuo to give the crude product, which was purified by column chromatography, to give 1-

- 5 (benzyloxycarbonyl)-4-(*N*-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)piperidine (0.7 g, 51%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.25-7.30 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.48 (s, 9H).

Intermediate 43: 4-(*N*-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)piperidine

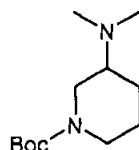


10

To a solution of 1-(benzyloxycarbonyl)-4-(*N*-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)piperidine (0.35 g, 1 mmol) in anhydrous MeOH (20 mL) was added Pd(OH)₂ (14.11 mg, 0.1 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h under H₂. After TLC showed the starting material was consumed, the solvent was filtered through silica gel, and the filtrate solvent was removed in vacuo to give crude 4-(*N*-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)piperidine (0.2 g, 60%), which was used in the next step without further purification: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.08 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (t, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.50-1.57 (m, 3H), 1.39 (s, 9H).

15

Intermediate 44: 1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-3-dimethylaminopiperidine



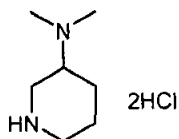
To a suspension of 1-(*tert*-butyloxycarbonyl)piperidin-3-one (2 g, 10.04 mmol), methanamine hydrochloride (497 mg, 11.04 mmol), and triacetoxy sodium borohydride (2.98 g, 14.06 mmol) in DCE (23 mL) was added HOAc (0.4 mL, 7 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was treated with aqueous saturated NaHCO₃ (30 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 X 30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo to give crude 1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-3-dimethylaminopiperidine (2 g, 88%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.01-4.23 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.00-3.04 (m, 1H), 3.62-2.74 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.72-1.83 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.34-1.45 (m, 2H).

25

30

54

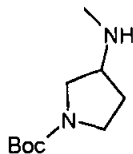
Intermediate 45: 3-dimethylaminopiperidine dihydrochloride



To a HCl/MeOH solution (4N, 50 mL) was added 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-dimethylaminopiperidine (1 g, 4.38 mmol) at 0°C, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 0.5 h. The mixture was concentrated under reduced pressure to give crude 3-dimethylaminopiperidine dihydrochloride (1 g, 100%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.91 (s, 1H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 6H), 3.00 (m, 2H), 1.98-2.04 (m, 2H), 1.72-1.81 (m, 2H).

10

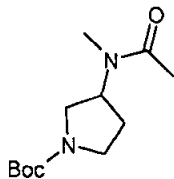
Intermediate 46: 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-methylaminopyrrolidine



To a solution of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-one (74 g, 0.4 mol) in MeOH (450 mL) was added an alcohol solution of MeNH₂ (137.8 g, 1.2 mol) at 0°C, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then, NaBH₄ (15.2 g, 0.4 mol) was added, and this mixture was stirred at room temperature for another 1 h, then concentrated under reduced pressure to give the residue. This residue was partitioned between CH₂Cl₂ (3 X 500 mL) and water (300 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and evaporated to afford 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-methylaminopyrrolidine (74 g, 92.5%), which was used in the next step without purification: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.54 (m, 4 H), 3.29 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.20 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H).

20

Intermediate 47: 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-(*N*-methylacetamido)pyrrolidine



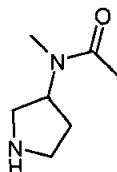
25

To a cooled (0°C) solution 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-methylaminopyrrolidine (74 g, 0.37 mol) in CH₂Cl₂ (500 mL) was added Et₃N (74.7 g, 0.74 mol) and acetyl chloride

55

(43.6 g, 0.56 mol). After addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was then diluted with H₂O (200 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3 X 300 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was purified by column chromatography, eluting with EtOAc, then EtOAc/CH₃OH (10:1), to give 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-(N-methylacetamido)pyrrolidine (45 g, 51%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 3.53 (dd, *J* = 10.8 Hz, 2 H), 3.33 (m, 2 H), 2.87 (d, *J* = 12.4 Hz, 3 H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.86 (m 1H), 1.46 (s, 9H).

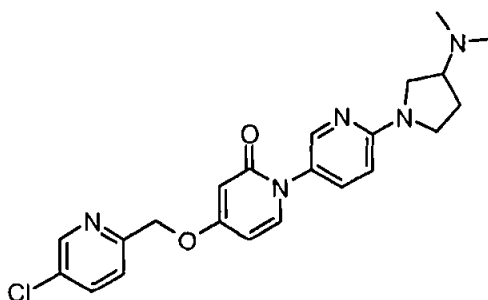
10 Intermediate 48: 3-(N-methylacetamido)pyrrolidine



To a solution of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-(N-methylacetamido)pyrrolidine (6.1 g, 24.8 mmol) in MeOH (20 mL) was added HCl/MeOH (4M, 20 mL) at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was removed in vacuo to give the crude product (4.1 g, 93%), which was used for the next step without further purification: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 4.57 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.41 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.23 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.33 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H).

20 II. Preparation of Compounds of the Invention

Example 1: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one

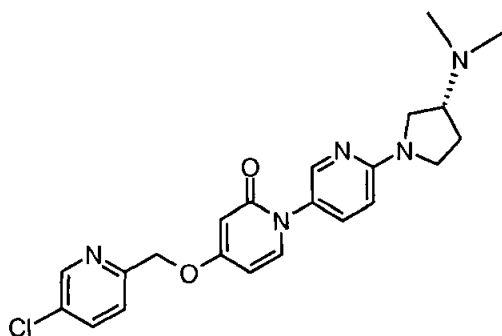


25 A mixture of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1H)-pyridinone (approximately 200 mg, 0.8 mmol), 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N,N-dimethyl-3-pyrrolidinamine (approximately 229 mg, 0.8 mmol), *trans*-cyclohexane-1,2-diamine (96 mg, 0.8

56

mmol), CuI (161 mg, 0.8 mmol) and K₂CO₃ (350 mg, 2.5 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) was degassed several times and flushed with argon. This mixture was heated at 130°C for 15 h, at which time TLC analysis showed the completion of the reaction. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by preparative HPLC (eluting with MeCN/water with 0.1% NH₃-H₂O) to afford the title compound (35 mg, 10%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.53 (d, *J* = 2.00 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 8.40, 2.40 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 9.20, 2.40 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J* = 7.60 Hz, 1 H), 6.36 (d, *J* = 9.20 Hz, 1 H), 6.04 (dd, *J* = 7.60, 2.40 Hz, 1 H), 5.97 (d, *J* = 2.00 Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.76 (t, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 3.63 (t, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 3.39 (q, *J* = 7.20 Hz, 1 H), 3.26 (t, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 2.75-2.90 (m, 1 H), 2.30 (s, 6 H), 2.18-2.28 (m, 1 H), 1.88-1.95 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 426 (*M*+*H*)⁺.

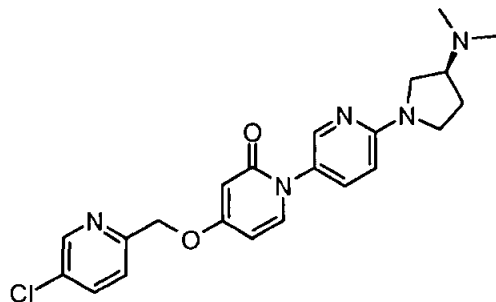
Example 2: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[(3*R*)-3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one



4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(fluoro)-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one (100 mg, 0.3 mmol), (3*R*)-*N,N*-dimethyl-3-pyrrolidinamine (40 mg, 0.346 mmol), and K₂CO₃ (120 mg, 0.9 mmol) were dissolved in DMF (2 mL), and the mixture was stirred at 110°C for 18 h. After LCMS showed that the starting material was consumed, the solvent was removed in vacuo to give the crude product, which was purified by HPLC to afford 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[(3*R*)-3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one (24.42 mg, 19.1%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.40 Hz, 2.40 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J* = 7.60 Hz, 1 H), 6.67 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 7.60 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.94-3.99 (m, 2H), 3.47-3.66 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.20-2.35 (m, 1H); LCMS *m/z* 426 (*M*+*H*)⁺.

57

Example 3: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[(3S)-3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one

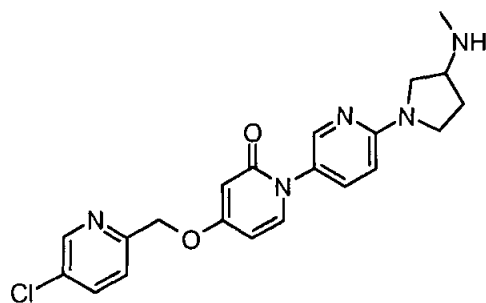


5

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipyridin-2-one (100 mg, 0.3 mmol), (3S)-N,N-dimethyl-3-pyrrolidinamine (40 mg, 0.346 mmol), and K_2CO_3 (120 mg, 0.9 mmol) were dissolved in DMF (2 mL), and the mixture was stirred at 110°C for 18 h. After LCMS showed that the starting material was consumed, the solvent was removed in vacuo to give the crude product, which was purified by HPLC to afford 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[(3S)-3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one (4.85 mg, 3.78%): ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.40$ Hz, 2.40 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.80$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.40$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 7.60$ Hz, 1 H), 6.64 (d, $J = 9.20$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 7.60$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.21-3.22 (m, 2H), 3.20-3.21 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.20-2.35 (m, 1H); LCMS m/z 426 ($M+H$) $^+$.

15

Example 4: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



20

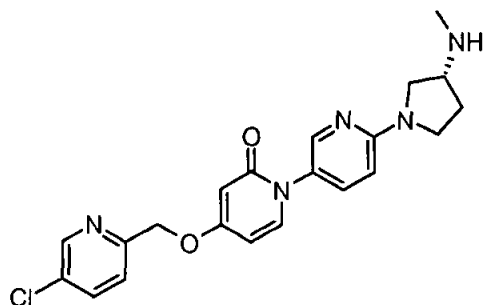
A mixture of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1H)-pyridinone (approximately 200 mg, 0.8 mmol), 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-methyl-3-pyrrolidinamine (approximately 217 mg, 0.8 mmol), *trans*-cyclohexane-1,2-diamine (96 mg, 0.8 mmol), CuI (161 mg, 0.8 mmol) and K_2CO_3 (350 mg, 2.5 mmol) in 1,4-dioxane (20

58

mL) was degassed several times, and then flushed with argon. This mixture was heated at 130°C for 15 h, at which time TLC analysis showed the completion of the reaction. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by preparative HPLC (eluting with MeCN/water with 0.1% NH₃-H₂O) to afford the target compound (60 mg, 18%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.59 (s, 1 H), 8.14 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 7.89 (m, 2 H), 7.58 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 8.00 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J* = 9.60 Hz, 1 H), 6.32 (dd, *J* = 7.60, 2.40 Hz, 1 H), 6.07 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 3.68-4.08 (m, 5 H), 2.80 (s, 3 H), 2.52-2.62 (m, 1 H), 2.32-2.41 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 412 (*M*+*H*)⁺.

10

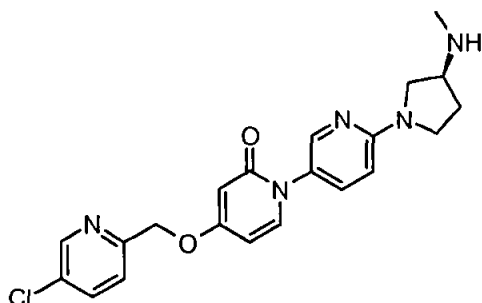
Example 5: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[(3*R*)-3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one



15 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(fluoro)-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one (50 mg, 0.15 mmol), (3*R*)-*N*-methyl-3-pyrrolidinamine (16.6 mg, 0.16 mmol), and K₂CO₃ (41.6 mg, 0.30 mmol) were dissolved in DMF (2 mL), and the mixture was stirred at 110°C for 18 h. After LCMS showed that the starting material was consumed, the solvent was removed in vacuo to give the crude product, which was purified by HPLC to afford 4-
20 [[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[(3*R*)-3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one (12.09 mg, 20%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 2.00 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.60 Hz, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 6.76 (dd, *J* = 8.80, 1H), 6.32 (dd, *J* = 7.60, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.99-4.00 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 2H),
25 3.62-3.64 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 1H); LCMS *m/z* 411 (*M*+*H*)⁺.

89

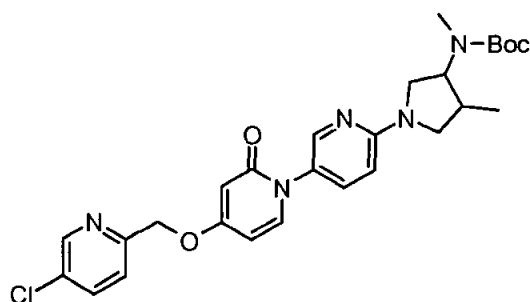
Example 6: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[(3S)-3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipyridin-2-one (50 mg, 0.15 mmol),
5 (3S)-N-methyl-3-pyrrolidinamine (16.6 mg, 0.16 mmol), and K_2CO_3 (41.6 mg, 0.30 mmol)
was dissolved in DMF (2 mL), and the mixture was stirred at 110°C for 18 h. After LCMS
showed that the starting material was consumed, the solvent was removed in vacuo to give
the crude product, which was purified by HPLC to afford 4-[[[(5-chloro-2-
pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[(3S)-3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one (17.5
10 mg, 31%): ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (dd, J =
2.00 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.00 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.60 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.40 Hz,
1H), 6.76 (dd, J = 8.80, 1H), 6.32 (dd, J = 7.60, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.99-4.00
(m, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 2H), 3.62-3.64 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.50-2.58
(m, 1H), 2.22-2.33 (m, 1H); LCMS m/z 411 ($M+H$) $^+$.

15

Example 7: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(N-methyl-*tert*-
butyloxycarbonylamino)-4-methyl-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one

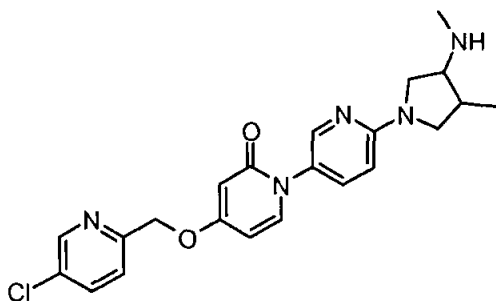


20 A mixture of 3-(N-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-methylpyrrolidine (0.2 g, 0.9
mmol), 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipyridin-2-one (0.2 g,
0.6 mmol), and K_2CO_3 (0.17 g, 1.2 mmol) in dry DMF (3 mL) was stirred at 110°C
overnight. After LCMS showed the reaction completed, the reaction mixture was
filtered and the filtrate was purified by preparative HPLC to give a sample amount of

60

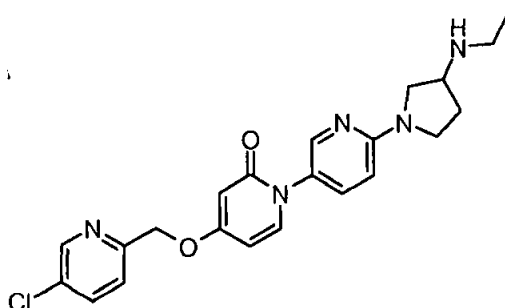
compound 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(N-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-methyl-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one as brown oil (40 mg, 12.7%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 1.1 (b, 1H), 1.4 (s, 9H), 2.8 (s, 3H), 1.98 (m, 5H), 3.4 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 6.1 (s, 1H), 6.4 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.6 (s, 1H); LCMS *m/z* 526 (*M*+*H*)⁺.

Example 8: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(N-methylamino)-4-methyl-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one



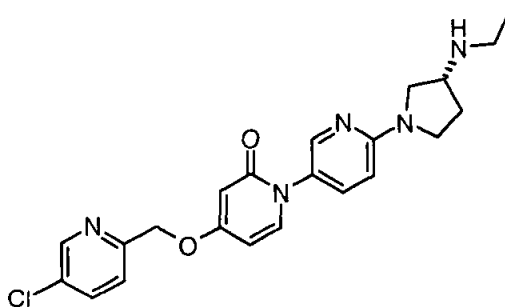
4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(N-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-methyl-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one (40 mg, 0.076 mmol) was dissolved in a solution of TFA in CH₂Cl₂ (20%, 5 mL) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. After LCMS showed that the reaction was complete, the reaction solution was concentrated in vacuo to give 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(N-methylamino)-4-methyl-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one (10 mg, 31%) as a brown oil: ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 1.2 (d, 3H), 2.6 (m, 1H), 2.7 (s, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 6.3 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H); LCMS *m/z* 426 (*M*+*H*)⁺.

Example 9: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(ethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one



A mixture of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1*H*)-pyridinone (approximately
5 200 mg, 0.8 mmol), 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-*N*-ethyl-3-pyrrolidinamine (approximately
228 mg, 0.8 mmol), *trans*-cyclohexane-1,2-diamine (96 mg, 0.8 mmol), CuI (161 mg,
0.8 mmol) and K₂CO₃ (350 mg, 2.5 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) was degassed
several times and flushed with argon. This mixture was heated at 130°C for 15 h, at
which time TLC analysis showed the completion of the reaction. The solvent was
10 removed under reduced pressure, and the residue was purified by preparative HPLC
(eluting with MeCN/water with 0.1% NH₃-H₂O) to afford the title compound (65 mg,
19%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.55 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* =
2.80 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J* = 8.40, 2.40 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 7.49 (dd, *J*
= 9.20, 2.40 Hz, 2 H), 6.54 (d, *J* = 9.20 Hz, 1 H), 6.27 (dd, *J* = 7.60, 2.80 Hz, 1 H),
15 6.04 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 3.25-3.75 (m, 5 H), 2.66-2.72 (m, 2 H), 2.20-2.29 (m, 1 H),
1.85-1.92 (m, 1 H), 1.15 (t, *J* = 7.60 Hz, 3 H); ES-LCMS *m/z* 426 (*M*+*H*)⁺.

Example 10: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[(3*R*)-3-(ethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one



20

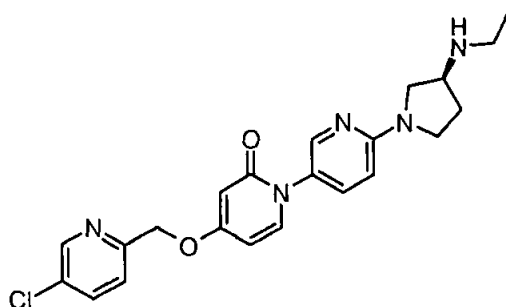
A mixture of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1*H*)-pyridinone (88 mg, 0.370
mmol), (3*R*)-1-(5-bromo-2-pyridinyl)-*N*-ethyl-3-pyrrolidinamine (100 mg, 0.370 mmol),
K₂CO₃ (102 mg, 0.740 mmol), NaI (111 mg, 0.740 mmol), CuI (28.2 mg, 0.148
mmol), and *trans*-*N,N'*-dimethylaminocyclohexane (21.1 mg, 0.148 mmol) in 1,4-

dioxane (2.5 mL) was degassed under N₂ for 10 minutes. The reaction was sealed then placed in a 155°C bath and stirred for 15 h. LCMS indicated 80% conversion. The reaction was cooled to 25°C then poured into EtOAc and 10% aqueous Na₂CO₃. The layers were separated and extracted aqueous with EtOAc. The combined
5 organic layers were washed with brine (1 X), dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated in vacuo to a light brown solid. Purified on Agilent reverse phase using CH₃CN/water (w/ 0.5% TFA) gradient (10:90 to 100:0) over 12 minutes; hv= 220 nm) to give product as a TFA salt. Diluted the residue with EtOAc and 1N NaOH and extracted with EtOAc (3 X). The combined organics were washed with brine, dried
10 (Na₂SO₄), filtered, and concentrated in vacuo to give the title compound as a white solid (58 mg, 36% yield): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.57 (br s, 1 H), 8.04 (br s, 1 H), 7.72 (broad dt, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.47 (broad dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.42 (br d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.21 (br d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.4 (br d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.07 (broad dt, J = 7.6, 2.7 Hz, 1 H), 6.0 (br s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.73 (dd, J = 10.2,
15 6.0 Hz, 1 H), 3.68-3.58 (m, 1 H), 3.55-3.42 (m, 2 H), 3.30 (dd, J = 10.0, 5.3 Hz, 1 H), 2.73 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.30-2.20 (m, 1 H), 1.96-1.85 (m, 1 H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 426 (M+H)⁺.

An alternative procedure was use for a larger-scale synthesis of the title compound.
20 Thus, a mixture of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1H)-pyridinone (31.4 g, 133 mmol), (3R)-1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-ethyl-3-pyrrolidinamine (39.4 g, 146 mmol), (1S,2S)-N,N'-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine (9.44 g, 66.3 mmol), copper(I) iodide (12.63 g, 66.3 mmol), potassium carbonate (36.7 g, 265 mmol) and sodium iodide (0.994 g, 6.63 mmol) in toluene (700 ml) was purged with nitrogen for 15 min and
25 then heated at reflux for 3 h. HPLC showed ~95% completion with ~1% of 4-iodo analog. To this was added 1eq (13 g) of CuCl and 3eq (29 g) of KCl, and the mixture was heated at reflux for 1 hr. The reaction was allowed to stir at RT overnight. The reaction was diluted with DCM (700mL), 2% aqueous ammonium hydroxide (500mL) and stirred for 1 hr. The mixture was filtered thru Celite, rinsed with DCM and the
30 layers separated. The organics were washed with 2% aqueous ammonium hydroxide (4 X 500mL), treated with magnesium sulfate and darco, filtered thru Celite and concentrated down at 40°C to ~600 mL. The mixture was stirred until the slurry cooled to ambient temperature. The resulting solid was filtered, rinsed with toluene, and dried to afford the desired product as a light beige solid (39.2 g, 69%): ¹H NMR
35 (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.54 (d, J = 2.36 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 2.57 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J = 8.32, 2.47 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 8.94, 2.67 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.32 Hz, 1

H), 7.18 (d, $J = 7.61$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J = 8.94$ Hz, 1 H), 6.04 (dd, $J = 7.61, 2.67$ Hz, 1 H), 5.98 (d, $J = 2.67$ Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.69 (dd, $J = 10.28, 6.27$ Hz, 1 H), 3.59 (ddd, $J = 9.87, 7.96, 5.70$ Hz, 1 H), 3.39 - 3.51 (m, 2 H), 3.25 (dd, $J = 10.28, 5.45$ Hz, 1 H), 2.69 (q, $J = 7.13$ Hz, 2 H), 2.21 (dd, $J = 12.74, 7.19$ Hz, 1 H), 1.80 - 1.91 (m, 1 H), 1.11 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H); MS m/z 426 ($M+H$)⁺; HPLC peak RT = 1.74 min. The filtrate was concentrated, ethyl acetate (200 mL) was added, and the mixture was stirred for 1 hr. The resulting solid was filtered to afford additional product (6.9g, 12%, purity ~94%).

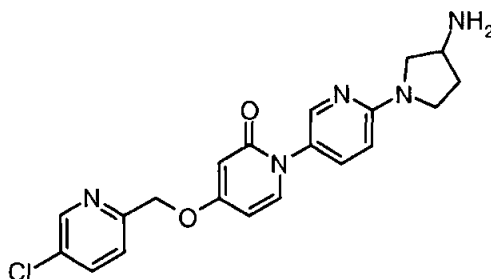
10 **Example 11:** 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[(3S)-3-(ethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



A mixture of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1H)-pyridinone (88 mg, 0.370 mmol), (3S)-1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-ethyl-3-pyrrolidinamine (100 mg, 0.370 mmol), K₂CO₃ (102 mg, 0.740 mmol), NaI (111 mg, 0.740 mmol), CuI (28.2 mg, 0.148 mmol), and trans-*N,N'*-dimethylaminocyclohexane (21.06 mg, 0.148 mmol) in 1,4-dioxane (2.5 mL) was degassed under N₂ for 10 min. The reaction was sealed then placed in a 155°C bath and stirred for 15 h. LCMS indicated 50-60% conversion with significant (3S)-*N*-ethyl-1-(5-iodo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinamine present. Added additional CuI (28.2 mg, 0.148 mmol) and trans-*N,N'*-dimethylaminocyclohexane (21.1 mg, 0.148 mmol), then degassed and heated at 155°C for 8 h. LCMS indicated 70% conversion. The reaction was cooled to 25°C then poured into EtOAc and 10% aqueous Na₂CO₃. The layers were separated and extracted aqueous with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine (1 X), dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated in vacuo to a light brown solid. Purified on Agilent reverse phase using CH₃CN/water (w/ 0.5%TFA) gradient (10:90 to 100:0) over 12 minutes; hv= 220 nm) to give product as a TFA salt. Diluted the residue with EtOAc and 1N NaOH and extracted with EtOAc (3X). The combined organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated in vacuo to give 36 mg (22% yield) of the title compound as a white solid: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.57 (br s, 1

H), 8.04 (br s, 1 H), 7.72 (broad dt, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 7.47 (broad dt, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1 H), 7.42 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.21 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.4 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 6.07 (broad dt, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1 H), 6.0 (br s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.73 (dd, $J = 10.2, 6.0$ Hz, 1 H), 3.68-3.58 (m, 1 H), 3.55-3.42 (m, 2 H), 3.30 (dd, $J = 10.0, 5.3$ Hz, 1 H), 2.73 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.30-2.20 (m, 1 H), 1.96-1.85 (m, 1 H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 426 ($M+H$)⁺.

Example 12: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(amino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



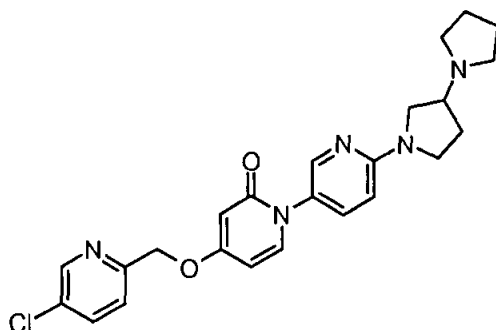
10

A mixture of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1H)-pyridinone (approximately 200 mg, 0.8 mmol), 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinamine (approximately 205 mg, 0.8 mmol), *trans*-cyclohexane-1,2-diamine (96 mg, 0.8 mmol), CuI (161 mg, 0.8 mmol) and K₂CO₃ (350 mg, 2.5 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) was degassed several times and flushed with argon. This mixture was heated at 130°C for 15 h, at which time TLC analysis showed the completion of the reaction. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by preparative HPLC (eluting with MeCN/water with 0.1% NH₃-H₂O) to afford the title compound (30 mg, 10%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.59 (s, 1 H), 8.10 (d, $J = 2.40$ Hz, 1 H), 7.90 (dd, $J = 8.40, 1.60$ Hz, 1 H), 7.80 (dd, $J = 10.80, 2.40$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.00$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 7.60$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 9.20$ Hz, 1 H), 6.31 (dd, $J = 12.40, 1.60$ Hz, 1 H), 6.06 (d, $J = 2.00$ Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.09-4.13 (m, 1 H), 3.89-3.95 (m, 1 H), 3.67-3.79 (m, 3 H), 2.49-2.58 (m, 1 H), 2.23-2.32 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 398 ($M+H$)⁺.

25

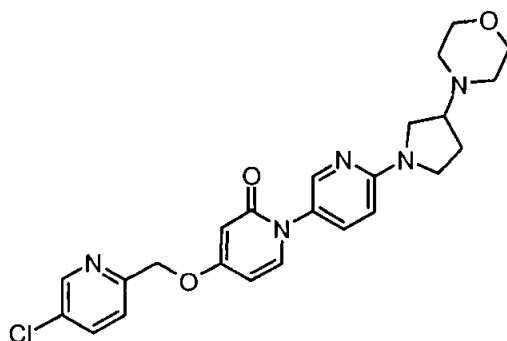
68

Example 13: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(1,3'-bipyrrolidin-1'-yl)-2H-1,3'-bipyridin-2-one



A mixture of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1H)-pyridinone (approximately 200 mg, 0.8 mmol), 1'-(5-bromo-2-pyridinyl)-1,3'-bipyrrolidine (approximately 251 mg, 0.8 mmol), *trans*-cyclohexane-1,2-diamine (96 mg, 0.8 mmol), CuI (161 mg, 0.8 mmol) and K₂CO₃ (350 mg, 2.5 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) was degassed several times and flushed with argon. This mixture was heated at 130°C for 15 h, at which time TLC analysis showed the completion of the reaction. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by preparative HPLC (eluting with MeCN/water with 0.1% NH₃-H₂O) to afford the title compound (20 mg, 6%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.54 (d, *J* = 2.00 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 2.80 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J* = 8.40, 2.40 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 9.20, 2.40 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 6.38 (d, *J* = 9.20 Hz, 1 H), 6.05 (dd, *J* = 7.20, 2.80 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 2.80 Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 3.35-3.82 (m, 4 H), 2.90-2.96 (m, 1 H), 2.60-2.70 (m, 3 H), 1.85-2.30 (m, 7 H); ES-LCMS *m/z* 452.4 (*M*+H)⁺.

Example 14: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(4-morpholinyl)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one

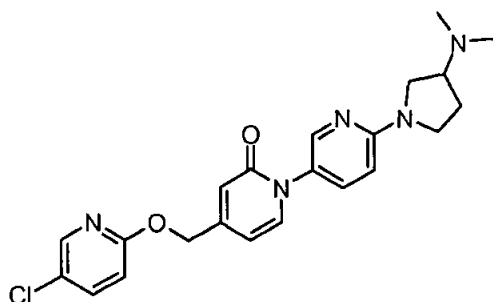


A mixture of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1H)-pyridinone (approximately 200 mg, 0.8 mmol), 4-[1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl]morpholine

(approximately 264 mg, 0.8 mmol), *trans*-cyclohexane-1,2-diamine (96 mg, 0.8 mmol), CuI (161 mg, 0.8 mmol) and K₂CO₃ (350 mg, 2.5 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) was degassed several times and flushed with argon. This mixture was heated at 130°C for 15 h at which time TLC analysis showed the completion of the reaction.

- 5 The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by preparative HPLC (eluting with MeCN/water with 0.1% NH₃-H₂O) to afford the title compound (55 mg, 15%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.53 (d, *J* = 2.00 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J* = 8.40, 2.40 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 8.80, 2.40 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.18 (d, *J* = 7.60 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 6.05 (dd, *J* = 7.60, 2.40 Hz, 1 H), 5.98 (d, *J* = 2.80 Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.79 (t, *J* = 7.20 Hz, 1 H), 3.73 (t, *J* = 4.40 Hz, 3 H), 3.64 (t, *J* = 9.60 Hz, 1 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 3.28 (t, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 2.90-2.99 (m, 1 H), 2.49-2.59 (m, 3 H), 2.20-2.28 (m, 1 H), 1.88-1.96 (m, 3 H); ES-LCMS *m/z* 468 (*M*+H)⁺.
- 10

- 15 **Example 15:** 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)oxy]methyl]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one

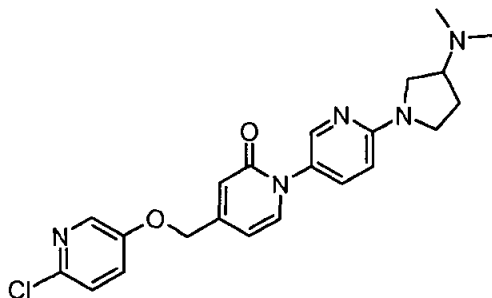


- To a 40 mL vial charged with a solution of 6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-4-(hydroxymethyl)-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one (100 mg, 0.318 mmol), PPh₃ (104 mg, 0.398 mmol) and 5-chloro-2(1*H*)-pyridinone (51.5 mg, 0.398 mmol) in THF (2 mL) at 25°C was added DIAD (0.077 mL, 0.398 mmol) in THF (2 mL) in a drop wise fashion via syringe over 2 minutes. The reaction was stirred at 25°C overnight whereupon LCMS analysis confirmed product formation. The reaction was concentrated in vacuo and purified via reverse phase chromatography eluting with a linear 0.5%-50% CH₃CN-H₂O gradient containing 0.1% TFA to provide the title compound as a dark oil (9.4 mg, 5%) of: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 2.26-2.42 (m, 1 H), 2.56-2.71 (m, 1 H), 2.99 (s, 6 H), 3.59 (dt, *J* = 10.5, 8.1 Hz, 1 H), 3.71-3.79 (m, 1 H), 3.83 (ddd, *J* = 10.4, 8.8, 3.7 Hz, 1 H), 4.00-4.14 (m, 2 H), 5.33 (d, *J* = 0.9 Hz, 2 H), 6.51 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1 H), 6.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.74 (ddd, *J* =
- 20
- 25

67

8.9, 7.6, 2.6 Hz, 2 H), 8.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H); EI-LCMS m/z 427 ($M+H$)⁺.

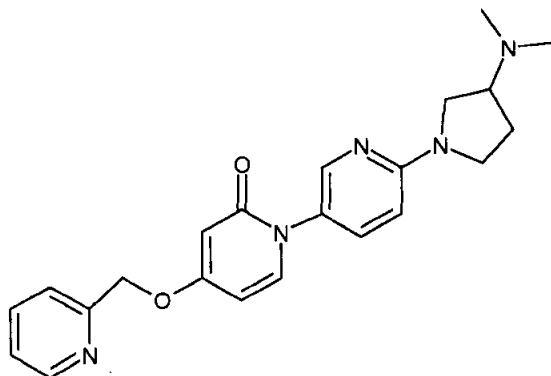
Example 16: 4-[[[(6-chloro-3-pyridinyl)oxy]methyl]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



To a 40 mL vial charged with a solution of 6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-4-(hydroxymethyl)-2H-1,3'-bipyridin-2-one (100 mg, 0.318 mmol), PPh_3 (104 mg, 0.398 mmol) and 6-chloro-3-pyridinol (51.5 mg, 0.398 mmol) in THF (2 mL) at 25°C was added DIAD (0.077 mL, 0.398 mmol) in THF (2 mL) a drop wise fashion via syringe over 2 minutes. The reaction was stirred at 25°C overnight whereupon LCMS analysis indicated product formation. The reaction was concentrated in vacuo and purified by medium pressure silica gel chromatography (biotage with 2-30% methanol/DCM as eluent) to provide the title compound as a dark solid (22 mg, 16%): ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 1.89-2.03 (m, 1 H), 2.28-2.45 (m, 7 H), 2.98-3.10 (m, 1 H), 3.31-3.36 (m, 1 H), 3.45 (td, $J = 10.1, 7.1$ Hz, 1 H), 3.66-3.75 (m, 1 H), 3.82 (dd, $J = 10.1, 7.3$ Hz, 1 H), 5.15 (d, $J = 0.9$ Hz, 2 H), 6.52 (dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 6.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H), 7.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H); EI-LCMS m/z 427 ($M+H$)⁺.

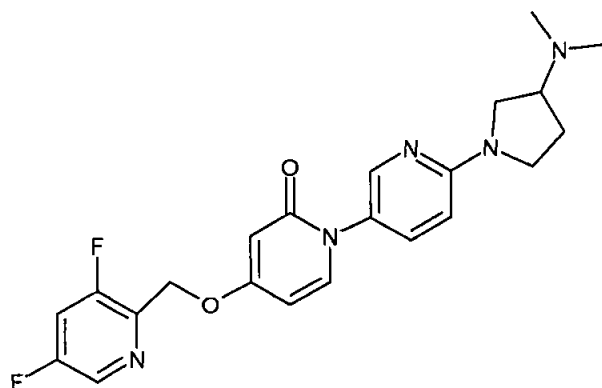
68

Example 17: 4-[[[2-(pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



A mixture of 6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-4-hydroxy-2H-1,3'-bipyridin-2-one
5 (150 mg, 0.499 mmol) and triphenylphosphine (210 mg, 0.799 mmol) in a flask was
treated with 2-pyridinylmethanol (65.4 mg, 0.599 mmol) dissolved in dichloromethane
(3 ml). Bis(1,1-dimethylethyl) (E)-1,2-diazenedicarboxylate (184 mg, 0.799 mmol)
was added in two portions, and the reaction mixture was stirred at 25°C for 2 h then
concentrated under a stream of nitrogen gas. Purification by reverse phase HPLC
10 (1 to 50% gradient), treatment of fractions containing product with MP-carbonate
resin, filtration, and concentration provided crude product. The residue was purified
by normal phase chromatography using an ISCO amine column (0 to 7% methanol in
dichloromethane) to provide the title compound as a white solid (77 mg, 39%): ¹H
NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.54 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1 H),
15 7.87 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.52-7.46 (m, 1 H), 7.38 (br
dd, J = 7.5, 5.8 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.27 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1 H), 6.05
(d, J = 2.7 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.85-3.73 (m, 1 H), 3.66 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.41
(dd, J = 10.3, 6.9 Hz, 1 H), 3.33-3.20 (m, 1 H), 2.97-2.86 (m, 1 H), 2.32 (s, 6 H), 2.39-
2.23 (m, 1 H), 1.98-1.83 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 392 (M+H)⁺.

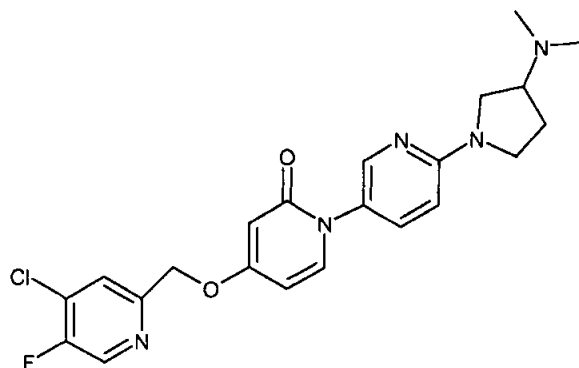
Example 18: 4-[[[(3,5-difluoro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one



A mixture of 6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-4-hydroxy-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one
5 (102 mg, 0.340 mmol) and triphenylphosphine (223 mg, 0.849 mmol) was treated
with (3,5-difluoro-2-pyridinyl)methanol (59.1 mg, 0.408 mmol) dissolved in
dichloromethane (3 ml). Bis(1,1-dimethylethyl) (*E*)-1,2-diazenedicarboxylate (195
mg, 0.849 mmol) was added in two portions, and the reaction mixture was stirred at
25°C for 2 h then concentrated under a stream of nitrogen. Purification by reverse
10 phase HPLC (1 to 50% gradient) and concentration of the fractions containing
product provided a residue. The residue was treated with aqueous NaHCO₃ solution
and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried
(Na₂SO₄), filtered, and concentrated in vacuo to give a white solid (65 mg, 45%
yield): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 2.4
15 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.28-7.21 (m, 1 H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H),
6.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.07 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 5.99 (dd, *J* = 7.6 2.7 Hz, 1 H), 5.15
(s, 2 H), 3.83-3.73 (m, 1 H), 3.64 (t, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 3.40 (dt, *J* = 10.1, 6.9 Hz, 1 H),
3.28 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 2.91-2.78 (m, 1 H), 2.32 (s, 6 H), 2.28-2.18 (m, 1 H), 2.02-
1.88 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 428 (*M*+*H*)⁺.

70

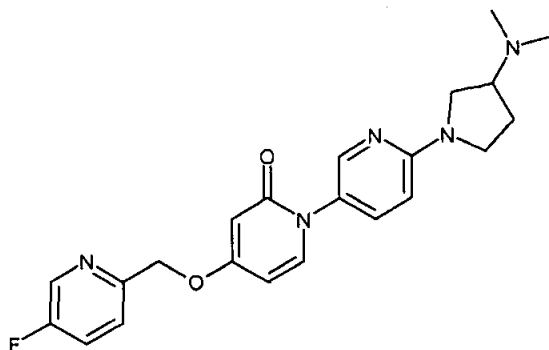
Example 19: 4-[[[(4-chloro-5-fluoro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



A mixture of 6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-4-hydroxy-2H-1,3'-bipyridin-2-one
5 (150 mg, 0.499 mmol) and triphenylphosphine (327 mg, 1.249 mmol) was treated
with (4-chloro-5-fluoro-2-pyridinyl)methanol (81 mg, 0.499 mmol) dissolved in
dichloromethane (5 ml). Bis(1,1-dimethylethyl) (E)-1,2-diazenedicarboxylate (287
mg, 1.249 mmol) was added in two portions, and the reaction mixture was stirred at
25°C for 2 h then concentrated under a stream of nitrogen gas. Purification by
10 reverse phase HPLC (1 to 50% gradient) and concentration of the fractions
containing product provided a residue. The residue was treated with aqueous
NaHCO₃ solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed
with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo to provide the title
compound as a white solid (114 mg, 51%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.46
15 (s, 1 H), 8.06 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.56-7.48 (m, 2 H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.43
(d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.09 (dd, *J* = 7.4, 2.5 Hz, 1 H), 5.98 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 5.10 (s,
2 H), 3.95-3.84 (m, 1 H), 3.77-3.65 (br m, 2H), 3.55-3.22 (br m, 2 H), 2.60 (br s, 6 H),
2.47-2.29 (br m, 2 H); ES-LCMS *m/z* 444 (*M*+H)⁺.

71

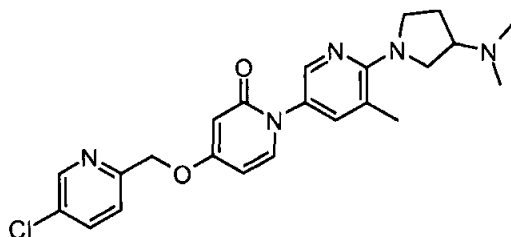
Example 20: 4-[[[(5-fluoro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



A solution of 6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-4-hydroxy-2H-1,3'-bipyridin-2-one
5 (100 mg, 0.333 mmol) and triphenylphosphine (140 mg, 0.533 mmol) in
dichloromethane (5 ml) was treated with (5-fluoro-2-pyridinyl)methanol (50.8 mg,
0.400 mmol) followed by bis(1,1-dimethylethyl) (E)-1,2-diazenedicarboxylate (123
mg, 0.533 mmol). After stirring overnight, the reaction was treated with additional (5-
fluoro-2-pyridinyl)methanol (50.8 mg, 0.400 mmol), triphenylphosphine (140 mg,
10 0.533 mmol), and bis(1,1-dimethylethyl) (E)-1,2-diazenedicarboxylate (123 mg, 0.533
mmol). After stirring for 2 h, the reaction was concentrated in vacuo and residue
purified via Agilent semi-prep HPLC using 5-50% CH₃CN/H₂O. The resulting
residue was treated with saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted with
EtOAc. The combined extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated in
15 vacuo to give the title compound (61 mg, 44%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm
8.46 (s, 1 H), 8.05 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.51-7.41 (m, 3 H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H),
6.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.06 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1 H), 6.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H),
5.13 (s, 2 H), 3.79 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 3.65 (t, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 3.47-3.36 (m, 1 H),
3.33-3.20 (m, 1 H), 2.81 (br s, 1 H), 2.32 (s, 6 H), 2.29-2.18 (m, 1 H), 2.01-1.86 (m, 1
20 H); ES-LCMS *m/z* 410 (*M*+H)⁺.

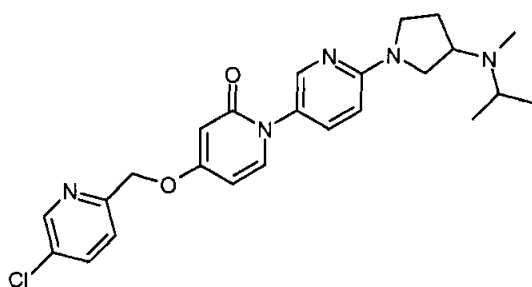
72

Example 21: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-5'-methyl-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one



A mixture of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1*H*)-pyridinone (83 mg, 0.35 mmol), 1-(5-bromo-3-methyl-2-pyridinyl)-*N,N*-dimethyl-3-pyrrolidinamine (100 mg, 0.35 mmol), *trans*-cyclohexane-1,2-diamine (14 mg, 0.1 mmol), CuI (27 mg, 0.14 mmol) and K₂CO₃ (97 mg, 0.70 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) was degassed with Argon. This mixture was sealed and heated at 150°C for 15 h at which time TLC analysis showed the completion of the reaction. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by preparative HPLC (eluting with MeCN/water with 0.1% NH₃-H₂O) to afford the title compound (25 mg, 15%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.29-2.38 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.55 (dd, *J* = 6.7, 3.8 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.00 (s, 6 H), 3.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.88 (dd, *J* = 10.4, 8.2 Hz, 1 H), 3.96-4.08 (m, 2 H), 5.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 6.08 (s, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 6.33 (dd, *J* = 7.4, 2.7 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 7.7, 2.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H) 7.66 (s, 1 H), 7.93 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.58 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 440 (M+H)⁺.

Example 22: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-[methyl(1-methylethyl)amino]-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one

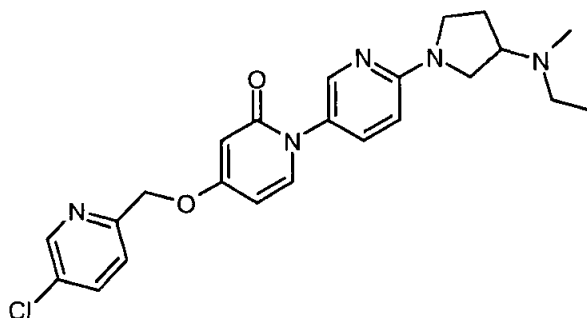


A mixture of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1*H*)-pyridinone (71.4 mg, 0.302 mmol), 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-*N*-methyl-*N*-(1-methylethyl)-3-pyrrolidinamine (90 mg, 0.302 mmol), *trans*-cyclohexane-1,2-diamine (17.7 mg, 0.121 mmol), CuI (22.9 mg, 0.121 mmol), NaI (90 mg, 0.604 mmol), and K₂CO₃ (83 mg, 0.604 mmol) in 1,4-

73

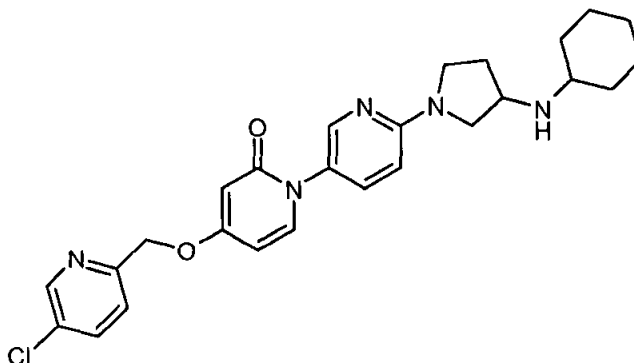
dioxane (10 mL) was degassed several times and flushed with dry nitrogen. This mixture was heated at 130°C in a sealed reaction vessel for 15 h at which time LC/MS analysis showed the completion of the reaction. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified via flash chromatography (ISCO with 0-15% methanol/EtOAc as eluent) to afford the title compound (34 mg, 25%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.58 (d, *J* = 1.76 Hz, 1 H), 7.99 (dd, *J* = 2.30 Hz, 0.29 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.60 (d, *J* = 0.73, 1 H), 7.50-7.55 (m, 2 H), 6.59 (d, *J* = 9.35 Hz, 1 H), 6.29 (d, *J* = 7.63, 1 H), 6.06-6.08 (m, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 3.79-3.86 (m, 2 H), 3.65-3.73 (m, 2 H), 3.03-3.17 (m, 3 H), 2.18-2.41 (m, 3 H), 1.81-1.93 (m, 1 H), 1.09 (d, *J* = 0.24 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 454 (*M*+*H*)⁺.

Example 23: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-{3-[ethyl(methyl)amino]-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



A mixture of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1*H*)-pyridinone (71.4 mg, 0.302 mmol), 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-*N*-methyl-*N*-(1-methylethyl)-3-pyrrolidinamine (90 mg, 0.302 mmol), *trans*-cyclohexane-1,2-diamine (17.7 mg, 0.121 mmol), CuI (22.9 mg, 0.121 mmol), NaI (90 mg, 0.604 mmol), and K₂CO₃ (83 mg, 0.604 mmol) in 1,4-dioxane (10 mL) was degassed several times and flushed with dry nitrogen. This mixture was heated at 130°C for 15 h at which time LC/MS analysis showed the completion of the reaction. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue purified via flash chromatography (ISCO with 0-15% methanol/EtOAc as eluent) to afford the title compound (34 mg, 25%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.55 (dd, *J* = 2.44, 0.62 Hz, 1 H), 8.12 (dd, *J* = 2.55 Hz, 0.51 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J* = 8.43, 2.47 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J* = 9.24, 2.58 Hz, 1 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 6.88 (d, *J* = 0.38 Hz, 1 H), 6.30 (dd, *J* = 7.66, 2.71 Hz, 1 H), 6.05 (d, *J* = 2.69 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.16 (m, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.78 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 3.27 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 2.36 (m, 1 H), 1.37 (t, *J* = 7.28 Hz, 3 H); ES-LCMS *m/z* 440 (*M*+*H*)⁺.

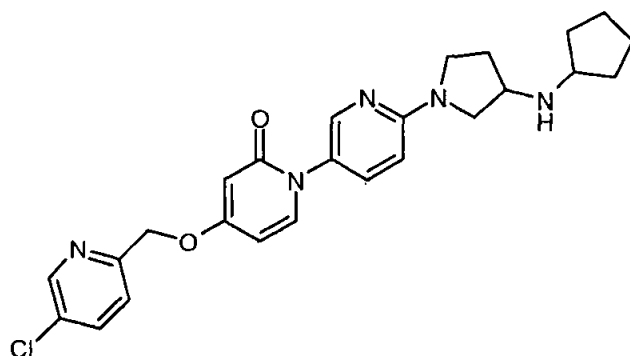
Example 24: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(cyclohexylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



- 5 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-cyclohexyl-3-pyrrolidinamine (137 mg, 0.423 mmol) and 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1H)-pyridinone (100 mg, 0.423 mmol) was allowed to stir and dissolve in 1,4-dioxane (10 mL). Next, NaI (127 mg, .845 mmol), K₂CO₃ (117 mg, 0.845 mmol), and CuI (32.2 mg, 0.169 mmol) were added and the reaction mixture flushed with dry nitrogen for 15 min. *Trans*-cyclohexane-1,2-diamine (24.5 mg, 0.169 mmol) was
- 10 then added and the reaction vessel sealed. The reaction was allowed to stir and heat at 130°C for 15 h at which time LC/MS analysis showed completion of the reaction. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified via flash chromatography (ISCO with 0-15% methanol/EtOAc as eluent) to afford the title compound (79 mg, 40% yield): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.55 (dd, *J* = 2.07, 0.35 Hz, 1 H), 7.96 (dd, *J* = 1.42 Hz, 1.26 Hz 1 H), 7.89 (dd, *J* = 8.41, 2.50 Hz, 1 H), 7.46-7.52 (m, 3 H), 6.55 (dd, *J* = 8.70, 0.32 Hz, 1 H), 6.27 (dd, *J* = 7.58, 2.74 Hz, 1 H), 6.04 (d, *J* = 0.11 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.74-3.78 (m, 1 H), 3.59-3.72 (m, 2 H), 3.41-3.45 (m, 1 H), 3.20-3.24 (m, 1 H) 2.57-2.65 (m, 1 H), 2.25-2.37 (m, 1 H), 1.63-2.03 (m, 6 H), 1.09-1.36 (m, 5 H); ES-LCMS *m/z* 480 (*M*+*H*)⁺.

78

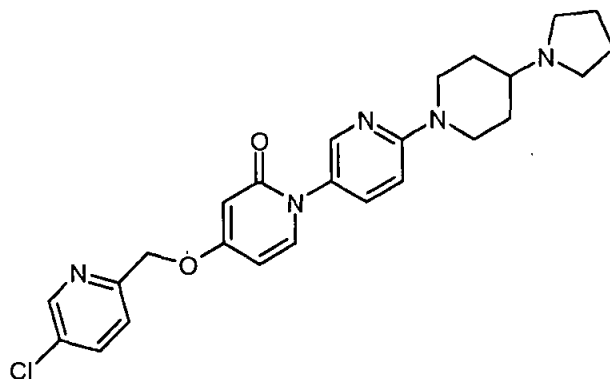
Example 25: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(cyclopentylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



- A mixture of 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl methanesulfonate (500 mg, 1.557 mmol) and cyclopentylamine (3 ml, excess) was sealed then allowed to heat to 120°C and stir overnight. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature then filtered through a pad of silica gel. Upon concentration of the filtrate, the product, 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-cyclopentyl-3-pyrrolidinamine was collected as a light-brown oil (131 mg, 40%); ES-LCMS m/z 311 ($M+H$)⁺.
- A mixture of the above 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-cyclopentyl-3-pyrrolidinamine (131 mg, 0.423 mmol) and 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1H)-pyridinone (100 mg, 0.423 mmol) was allowed to stir and dissolve in 1,4-dioxane (10 mL). Next, NaI (127 mg, 0.845 mmol), K₂CO₃ (117 mg, 0.845 mmol), and CuI (32.2 mg, 0.169 mmol) were added and the reaction mixture flushed with dry nitrogen for 15 minutes. *Trans*-cyclohexane-1,2-diamine (24.5 mg, 0.169 mmol) was then added, and the reaction vessel was sealed. The reaction was heated to 130°C and allowed to stir for 15 h. After cooling to 25°C, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue purified via flash chromatography (ISCO with 0-15% methanol/EtOAc as eluent) to afford the title compound (79 mg, 40%) of: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.65 (dd, J = 1.35, 1.10 Hz, 1 H), 7.95-8.01 (m, 1 H), 7.57 (d, J = 8.76, 1 H), 7.52 (d, J = 7.59 Hz, 1 H), 7.43-7.46 (m, 1 H), 6.46 (m, 1 H), 6.46 (m, 1 H), 6.09 (d, J = 7.63 Hz, 1 H), 5.91 (d, J = 2.84 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.57-3.63 (m, 1 H), 3.46-3.54 (m, 1 H), 3.28-3.38 (m, 4 H), 3.06-3.18 (m, 2 H) 2.08-2.17 (m, 1 H), 1.71-1.84 (m, 3 H), 1.55-1.66 (m, 2 H), 1.42-1.50 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 466 ($M+H$)⁺.

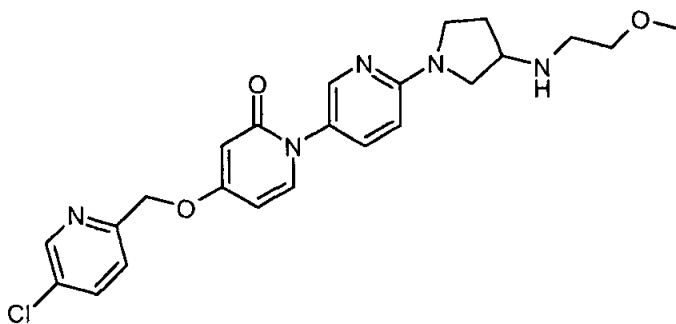
76

Example 26: 4-[[[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[4-(pyrrolidin-1-yl)piperidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



4-[[[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipyridin-2-one (100 mg, 0.30 mmol), 4-(pyrrolidin-1-yl)piperidine (51.2 mg, 0.33 mmol) and K_2CO_3 (125 mg, 0.906 mmol) were dissolved in DMF (2 mL), and the mixture was stirred at 110°C for 18 h. After LCMS showed the starting material was consumed, the solvent was removed in vacuo to give the crude product, which was purified by preparative HPLC to afford 4-[[[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[4-(pyrrolidin-1-yl)piperidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one (7.55 mg, 5%): ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 8.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 4.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 7.6, 2.8$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.43 (d, 2H), 3.55-3.56 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 2H), 2.12-2.15 (m, 4H), 2.07-2.08 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H); LCMS m/z 466.3 ($M+H$) $^+$.

Example 27: 4-[[[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-[[2-(methoxy)ethyl]amino]-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one

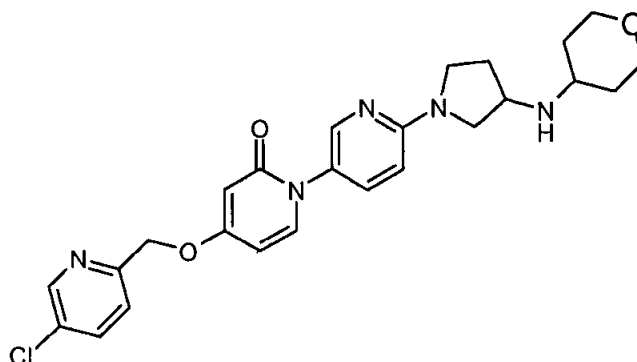


A mixture of 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl methanesulfonate (200 mg, 0.623 mmol) and 2-(methoxy)ethanamine (5ml, excess) was heated to 100°C and allowed to stir overnight. The crude reaction mixture was filtered through a pad of silica gel, and the

77

filtrate was concentrated to give 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-[2-(methyloxy)ethyl]-3-pyrrolidinamine as a light-brown oil (177 mg, 85%): ES-LCMS m/z 301 ($M+H$).
A mixture of the above 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-[2-(methyloxy)ethyl]-3-pyrrolidinamine (177 mg, 0.590 mmol) and 4-[[5-(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1H)-pyridinone (140 mg, 0.590 mmol) was allowed to stir and dissolve in 1,4-dioxane (10 mL). NaI (177 mg, 1.179 mmol), K_2CO_3 (163 mg, 1.179 mmol), and CuI (44.9 mg, 0.236 mmol) were added, and the reaction mixture was flushed with dry nitrogen for 15 min. *trans*-Cyclohexane-1,2-diamine (33.5 mg, 0.236 mmol) was then added, and the reaction vessel was sealed. The reaction was heated to 130°C and allowed to stir for 15 h. After cooling to 25°C, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue purified by flash chromatography (ISCO with 0-15% methanol/EtOAc as eluent) to afford the title compound (34 mg, 25%): ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 8.55 (dd, $J = 2.10, 0.38$ Hz, 1 H), 7.96 (dd, $J = 2.34$ Hz, 0.30 Hz, 1 H), 7.89 (dd, $J = 8.41, 2.50$ Hz, 1 H), 7.47-7.59 (m, 3 H), 6.55 (dd, $J = 9.08, 0.32$ Hz, 1 H), 6.27 (dd, $J = 7.63, 2.74$ Hz, 1 H), 6.04 (d, $J = 2.69$ Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.70-3.72 (m, 1 H), 3.59-3.65 (m, 1 H), 3.43-3.51 (m, 4 H), 3.33 (s, 3 H), 3.25-3.29 (m, 1 H), 2.82-2.87 (m, 2 H), 2.26-2.34 (m, 1 H), 1.87-1.95 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 456 ($M+H$) $^+$.

Example 28: 4-[[5-(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



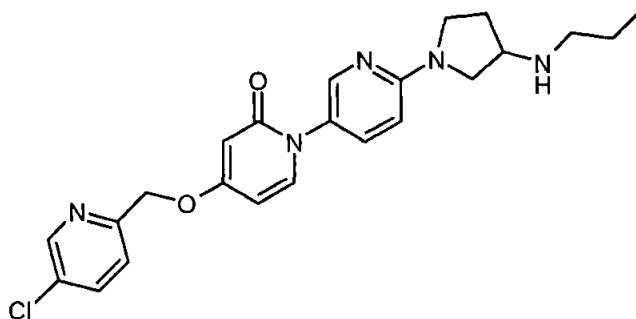
A mixture of 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl methanesulfonate (150 mg, 0.467 mmol) and tetrahydro-2H-pyran-4-amine (142 mg, 1.401 mmol) was dissolved in acetonitrile. The reaction vessel was sealed, heated to 120°C, and stirred overnight. The reaction mixture was allowed to cool to 25°C then filtered through a pad of silica gel. Upon concentration of the filtrate, product 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-pyrrolidinamine, was collected as a brown oil (50 mg, 33%): ES-LCMS m/z 327 ($M+H$) $^+$.

A mixture of the above 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-pyrrolidinamine (50 mg, 0.153 mmol) and 4-[[5-(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-2(1H)-pyridinone (36.3 mg, 0.153 mmol) was allowed to stir and dissolve in 1,4-dioxane (10 mL).

78

Next, NaI (45.9 mg, 0.307 mmol), K₂CO₃ (42.4 mg, 0.307 mmol), and CuI (11.68 mg, 0.061 mmol) were added, and the reaction mixture flushed with dry nitrogen for 15 min. *trans*-Cyclohexane-1,2-diamine (8.7 mg, 0.061 mmol) was then added, and the reaction vessel sealed. The reaction was heated to 130°C and stirred for 15 h. After cooling to 25°C, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue purified by flash chromatography (ISCO with 0-15% methanol/EtOAc as eluent) to afford 29 the title compound mg (39% yield): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 (dd, *J* = 2.52, 0.12 Hz, 1 H), 7.93-8.02 (m, 2 H), 7.56-7.58 (m, 1 H), 7.51-7.53 (m, 1 H), 7.41-7.47 (m, 1 H), 6.42-6.47 (m, 1 H), 6.07-6.12 (m, 1 H), 5.91 (d, *J* = 2.79 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.77-3.84 (m, 2 H), 3.46-3.64 (m, 3 H), 3.23-3.39 (m, 5 H), 3.06-3.14 (m, 1 H), 2.05-2.16 (m, 1 H), 1.69-1.87 (m, 4 H), 1.15-1.28 (m, 2 H); ES-LCMS *m/z* 482 (*M*+H)⁺.

Example 29: 4-[[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy}-6'-[3-(propylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



15

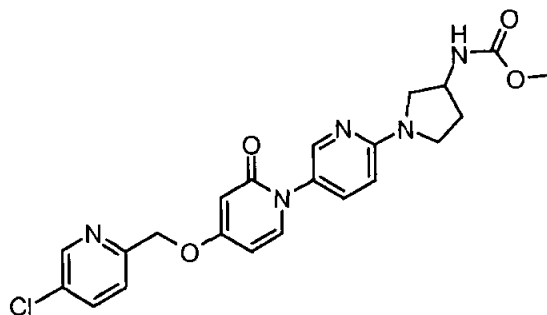
A mixture of 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl methanesulfonate (250 mg, 0.778 mmol) and 1-propanamine (230 mg, 3.89 mmol) was allowed to stir and dissolve in acetonitrile. The reaction vessel was sealed, heated to 120°C, and stirred overnight. The reaction mixture was allowed to cool to 25°C and filtered through a pad of silica gel. Concentration of the filtrate yielded product 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-propyl-3-pyrrolidinamine as a brown oil (96 mg, 43%): ES-LCMS *m/z* 286 (*M*+H)⁺.

A mixture of the above 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-N-propyl-3-pyrrolidinamine (96 mg, 0.338 mmol) and 4-[[5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy}-2(1H)-pyridinone (80 mg, 0.338 mmol) was allowed to stir and dissolve in 1,4-dioxane (10 mL). NaI (101 mg, 0.676 mmol), K₂CO₃ (93 mg, 0.676 mmol), and CuI (25.7 mg, 0.135 mmol) were added, and the reaction mixture flushed with dry nitrogen for 15 min. *trans*-Cyclohexane-1,2-diamine (19.2 mg, 0.135 mmol) was then added, and the reaction vessel sealed. The reaction was heated to 130°C and stirred for 15 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue purified via flash chromatography (ISCO with 0-15% methanol/EtOAc as eluent) to afford

29

- the title compound (72 mg, 49% yield): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.65 (d, $J = 0.15$ Hz, 1 H), 7.93-8.02 (m, 2 H), 7.50-7.59 (m, 2 H), 7.42-7.46 (m, 1 H), 6.44 (d, $J = 9.00$ Hz, 1 H), 6.09 (dd, $J = 7.63, 2.79$ Hz, 1 H), 5.91 (d, $J = 0.10$ Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 3.43-3.59 (m, 2 H), 3.27-3.39 (m, 4 H), 3.11-3.17 (m, 1 H), 2.03-2.12 (m, 1 H) 1.72-1.83 (m, 1 H), 1.34-1.44 (m, 2 H), 0.85 (t, 3 H); ES-LCMS m/z 440 ($M+H$) $^+$.

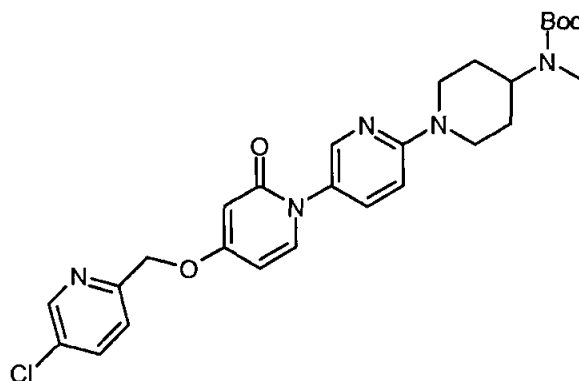
Example 30: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(methoxycarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



- 3-(Methoxycarbonylamino)pyrrolidine (62 mg, 0.3 mmol), 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipyridin-2-one (100 mg, 0.3 mmol), and K_2CO_3 (166 mg, 1.21 mmol) were dissolved in DMF (2 mL). Then, the mixture was stirred at 110 $^\circ\text{C}$ for 18 h. After LCMS showed the starting material was consumed, the solvent was removed in vacuo to give the crude product, which was purified by preparative HPLC to afford the target molecule 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(methoxycarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one (30 mg, 22%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 8.56 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 9.60, 2.40$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.40, 2.40$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 8.00$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 9.60$ Hz, 1 H), 6.32 (dd, $J = 8.00, 2.40$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 2.80$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.32- 4.53 (m, 1H), 3.84- 3.89 (m, 1H), 3.74- 3.83 (m, 2H), 3.52- 3.59 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.21- 2.30 (m, 1H), 2.03- 2.13 (m, 1H).

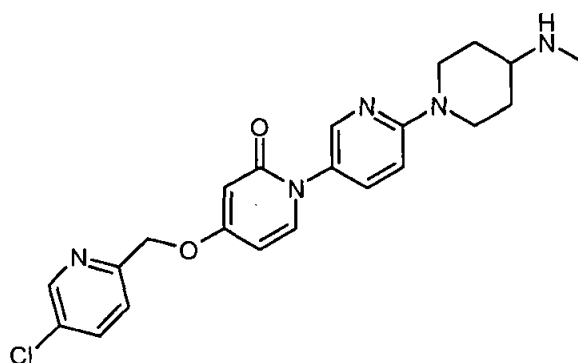
80

Example 31: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[4-(N-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)-1-piperidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one



4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(fluoro)-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one (50 mg, 0.15
5 mmol), 4-(N-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)piperidine (35.53 mg, 0.17 mmol)
and K₂CO₃ (41.66 mg, 0.30 mmol) was dissolved in DMF (2 mL) and the mixture was
heated at 110°C for 18 h. After LCMS showed the starting material was consumed,
the solvent was removed in vacuo to give the crude product, which was purified by
preparative HPLC to afford 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[4-(N-methyl-*tert*-
10 butyloxycarbonylamino)-1-piperidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one (10 mg, 18%); LCMS
m/z 413 (*M*+*H* -100 [*BOC*])⁺.

Example 32: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[4-(N-methylamino)-1-
piperidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one



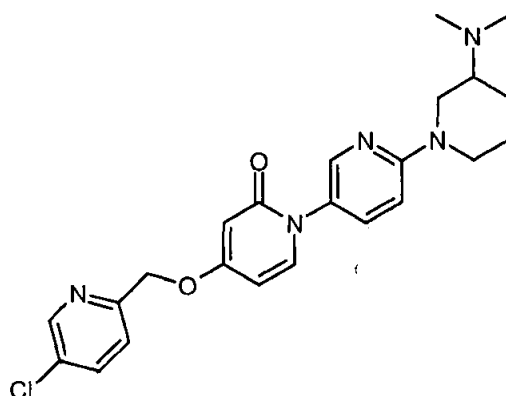
15 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[4-(N-methyl-*tert*-butyloxycarbonylamino)-1-
piperidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one (10 mg, 0.019 mmol) was dissolved in 4 N
HCl/MeOH solution (10 mL), and the mixture was stirred at 0°C for 0.5 h. After TLC
showed the starting material was consumed, the solvent was removed in vacuo to
20 give 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[4-(N-methylamino)-1-piperidinyl]-2*H*-1,3'-
bipyridin-2-one (5.4 mg, 71%); ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.52 (s, 1H),

81

8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 6.27 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.34 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.25 (d, $J = 10$ Hz, 2 H), 1.73 (s, 2 H); LCMS m/z 425 ($M+H$)⁺.

5

Example 33: 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(3-(N,N-dimethylamino)-1-piperidinyl)-2H-1,3'-bipyridin-2-one

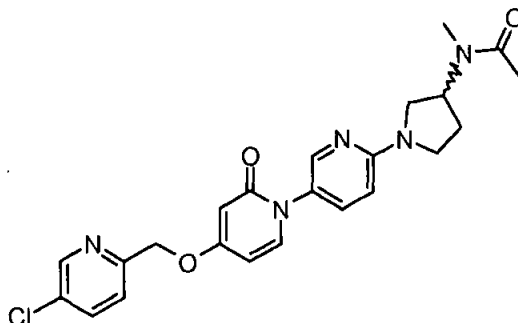


4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipyridin-2-one (50 mg, 0.15 mmol),
 10 3-dimethylaminopiperidine (27.1 mg, 0.16 mmol) and K_2CO_3 (41.66 mg, 0.30 mmol) were
 dissolved in DMF (2 mL), and the mixture was heated at 110 °C for 18 h. After LCMS
 showed the starting material was consumed, the solvent was removed in vacuo to give the
 crude product, which was purified by TLC (CH_2Cl_2 :MeOH/20:1) and preparative HPLC to
 afford 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(3-(N,N-dimethylamino)-1-piperidinyl)-2H-
 15 1,3'-bipyridin-2-one (2.01 mg, 4%): ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.03
 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.93
 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.24 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 13.6$
 Hz, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.92 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.08 (d, $J = 12$ Hz, 2 H), 1.63-
 1.67 (m, 2 H); LCMS m/z 439 ($M+H$)⁺.

20

82

Examples 34 and 35: Enantiomers 1 and 2 of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(3-(N-methylacetamido)-1-pyrrolidinyl)]-2H-1,3'-bipyridin-2-one



4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipyridin-2-one (300 mg,
5 0.91mmol), 3-(N-methylacetamido)pyrrolidine (193 mg, 1.36 mmol) and K_2CO_3 (250 mg, 1.81 mmol) were dissolved in DMF (6 mL), and the mixture was heated at 110 °C for 12 h. After LCMS showed the starting material was consumed, the solvent was removed in vacuo to give the crude product, which was purified by chiral preparative HPLC to afford:

10

Enantiomer 1 (Retention Time = 13.33 min) of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(N-methylacetamido)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one (17.64 mg, 11%): ^1H
NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 8.57 (d, $J = 2.10$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.50- 7.59 (m, 3H), 6.61 (m, 1 H), 6.30 (m, 1 H), 6.06 (s, 1H), 5.23
15 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 2.13 (s, 2H), 1.13-1.30 (m, 2H).

Enantiomer 2 (Retention Time = 15.24 min) of 4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(N-methylacetamido)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one (15.76 mg, 10%): ^1H
20 NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 8.57 (d, $J = 2.10$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.50- 7.59 (m, 3H), 6.61 (m, 1 H), 6.30 (m, 1 H), 6.06 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 2.13 (s, 2H), 1.13-1.30 (m, 2H).

25 Chiral SFC (Supercritical Fluid Chromatography) Separation Conditions
Instrument: Berger MultiGramTM SFC, Mettler Toledo Co, Ltd
Column: ChiralPak OJ, 5 μ m, Daicel Chemical Industries, Ltd 250 $\times$ 20mm I.D.
Mobile phase: A: Supercritical CO_2 , B: MeOH (0.05%DEA), A:B = 80:20 at 50 mL/min.

Column Temp: 38°C; Nozzle Pressure: 100Bar; Nozzle Temp: 60°C; Evaporator Temp: 20°C; Trimmer Temp: 25°C; Detection Wavelength: 220nm.

MCHR1 pIC₅₀ Determination FLIPR™ Assay: Frozen U2OS cells were rapidly

5 thawed in a 37°C water bath 24 hours prior to assay. The cells were counted, diluted to appropriate concentration, and mixed with 0.53% v/v of human MCHR1 and 0.13% v/v Gqi5 BacMam virus stocks for transduction of the receptor. 50 uL of this cell suspension was plated utilizing a Combi Multidrop (Thermo) at a concentration of 15,000 cells/well in a black 384-well clear bottom plate (Greiner) in DMEM/F12 media
10 containing 10% FBS and stored at 37°C overnight. Compounds to be profiled were prepared by making a stock solution at 3×10^{-3} M in 100% DMSO. The stock solutions were serially diluted 1:4 in 100% DMSO using a Beckman Biomek FX as 11 point curves in singlicate. In a polypropylene 384-well plate, 2 uL of the compound dilution was pipetted using a BiomekFX. The compound plate was diluted by adding 40 uL of
15 load buffer to the plate and gently shaken. At the time of the assay, the media was removed from the cell plate by aspiration, followed by the addition of 20 uL of load buffer (Calcium Plus Kit, MDC) using a Matrix wellmate. Following a one hour incubation at 37°C, 10 uL of compound was added to the plates via the FLIPR™ instrument. The plates were incubated at 37°C for 30 minutes along with an MCH
20 peptide agonist challenge plate. On the FLIPR™, a basal response was collected over 10 seconds followed by the addition of 10 uL of MCH challenge made at the 4XEC₅₀ concentration in load buffer. Data was collected over 4 minutes and subjected to a nonlinear regression analysis curve fitting program to generate MCHR1 pIC₅₀s.

25

MCHR1 pIC₅₀ Determination Reporter Gene Assay: The assay consists of cells plated at ten thousand cells/well in DMEM/F12, 5% FBS, 2 mM l-glutamine in black 384-well assay plates. The day after plating, the media was removed by aspiration sixteen hours prior to assay, followed by the addition of 50 uL of media without serum
30 to reduce background signal noise. Compounds were prepared by making a stock solution at 3×10^{-3} M. The stock solutions were serially diluted 1:4 in 100% DMSO using a Beckman Biomek FX as 11 point curves in singlicate. On the day of the assay, compounds (0.5 uL) were pipetted into the assay plate using a BeckmanFX. Following incubation for 45 minutes at 37°C, a 4XEC₅₀ concentration of MCH (MCH
35 R1) or thrombin (host) was added to the plate allowing for appropriate controls. The plates were then incubated under the same conditions for five hours. Under subdued

light conditions, the compound/assay solution was removed by aspiration from the plates, followed by the addition of 20 μ L of a 1:1 solution containing SteadyGlo™ and Dulbecco's Phosphate Buffered Saline with 1 mM CaCl_2 and 1 mM MgCl_2 . Plates were sealed with self-adhesive clear plate seals and wiped with a static free dryer
5 sheet to reduce false counts due to static charge. The amount of luciferase generated was quantified in a Viewlux (Perkin Elmer) with a 2 second per well count time.

Although specific embodiments of the present invention are herein illustrated
10 and described in detail, the invention is not limited thereto. The above-detailed descriptions are provided as exemplary of the present invention and should not be construed as constituting any limitation of the invention. Modifications will be obvious to those skilled in the art, and all modifications that do not depart from the spirit of the invention are intended to be included with the scope of the appended claims.

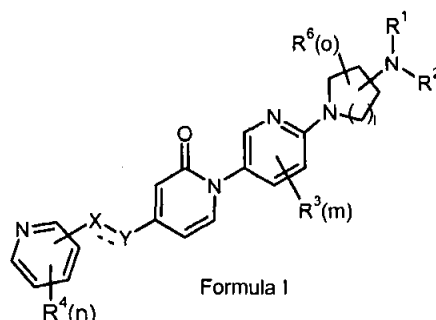
15

85

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of Formula I,



or salt thereof, wherein:

X and Y are independently selected from the group consisting of -O-, -CH₂-, and =CH-, with the proviso that X and Y are not both -O-;

-- is optionally a bond to form a double bond;

R¹ is selected from the group consisting of (i) hydrogen, (ii) substituted or unsubstituted, straight or branched C₁₋₆alkyl, and (iii) substituted or unsubstituted C₃₋₆cycloalkyl;

R² is selected from the group consisting of (i) hydrogen, (ii) substituted or unsubstituted, straight or branched C₁₋₆alkyl, (iii) -C(O)NH₂, (iv) -C(O)R⁵, (v) -SO₂R⁵, and (vi) C(O)OR¹;

or R¹ and R² together with the nitrogen to which they are attached to form a heterocycle, and said heterocycle is optionally substituted with one, two, or three R⁵ groups;

wherein each R⁵ independently is selected from the group consisting of (i) hydroxy, (ii) unsubstituted or substituted C₁₋₃alkoxy, (iii) unsubstituted or substituted, straight or branched C₁₋₆alkyl, and (iv) unsubstituted or substituted C₃₋₆cycloalkyl;

each R³ and R⁴ independently is selected from the group consisting of H, F, Cl, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, cyclopropyl, OMe, OEt, OiPr, O-cyclopropyl, OCF₃, OCH₂CF₃, CN, NMe₂, N-pyrrolidiny, N-morpholinyl, and acetyl;

R⁶ is selected from the group consisting of (i) hydrogen, (ii) substituted or unsubstituted, straight or branched C₁₋₆alkyl, and (iii) substituted or unsubstituted C₃₋₆cycloalkyl;

l is 0, 1, or 2;

m is 0, 1, 2, or 3;

n is 0, 1, 2, or 3; and

86

o is 0, 1, 2, or 3.

2. The compound of Claim 1 or salt thereof wherein X and Y are joined by a single bond.
3. The compound of Claims 1-2 or salt thereof wherein R¹ is selected from the group consisting of substituted or unsubstituted C₁₋₆alkyl and substituted or unsubstituted C₃₋₆cycloalkyl, and R² is H.
4. The compound of Claim 3 or salt thereof wherein R¹ is a substituted C₁₋₆alkyl or a substituted C₃₋₆cycloalkyl.
5. The compound of Claim 4 or salt thereof wherein said substituted C₁₋₆alkyl or substituted C₃₋₆ cycloalkyl is substituted with 1 to 6 fluorines.
6. The compound of Claims 1-5 or salt thereof wherein R² is a substituted C₁₋₆alkyl.
7. The compound of Claim 6 or salt thereof wherein said C₁₋₆alkyl is substituted with 1 to 6 fluorines.
8. The compound of Claims 1-7 or salt wherein R¹ and R² are each methyl.
9. The compound of Claim 1 or salt thereof wherein R¹ and R² are joined together with the nitrogen to which they are attached to form a pyrrolidinyll or a morpholinyl group.
10. The compound of Claim 1 or salt thereof wherein R¹ and R² are joined together with the nitrogen to which they are attached to form a substituted or unsubstituted heterocycle.
11. The compound of Claim 10 or salt thereof wherein said heterocycle is substituted with one to three R⁵ groups.

87

12. The compound of Claim 11 or salt thereof wherein said R⁵ is selected from the group consisting of substituted C₁₋₃alkoxy, substituted C₁₋₆alkyl, and substituted C₃₋₆cycloalkyl.
13. The compound of Claim 12 or salt thereof wherein said substituted C₁₋₃alkoxy, substituted C₁₋₆alkyl, and substituted C₃₋₆cycloalkyl is substituted with 1 to 6 fluorines.
14. The compound of Claims 1-13 or salt thereof wherein said l is 1 or 2.
15. The compound of Claim 14 or salt thereof wherein said l is 1.
16. The compound of Claims 1-14 or salt thereof wherein m is 0.
17. The compound of Claims 1-14 or salt thereof wherein n is 0, 1, or 2.
18. The compound of Claims 1-14 or salt thereof wherein o is 0, 1, or 2.
19. The compound of Claim 1 or salt thereof wherein said compound is selected from the group consisting of
- 4-(((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)oxy)-6'-[3-(ethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-(((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)oxy)-6'-[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-(((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)oxy)-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-(((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)oxy)-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-5'-methyl-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-(((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)oxy)-6'-[3-(propylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-(((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)oxy)-6'-[3-[ethyl(methyl)amino]-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-(((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)oxy)-6'-[3-[methyl(1-methylethyl)amino]-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;
- 4-(((5-chloro-2-pyridinyl)methyl)oxy)-6'-[3-(cyclohexylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

88

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(cyclopentylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(3-{[2-(methyloxy)ethyl]amino}-1-pyrrolidinyl)-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(1,3'-bipyrrolidin-1'-yl)-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(4-morpholinyl)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(amino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(methoxycarbonylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[4-(N-methylamino)-1-piperidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(N-methylacetamido)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(N-methylamino)-4-methyl-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-fluoro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one.

20. The compound of Claim 19 or salt thereof wherein said compound is selected from the group consisting of

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(ethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-5'-methyl-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-[3-(propylamino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1,3'-bipyridin-2-one;

89

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-{3-[ethyl(methyl)amino]-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-{3-[methyl(1-methylethyl)amino]-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-{3-(cyclohexylamino)-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-{3-(cyclopentylamino)-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-{3-{[2-(methyloxy)ethyl]amino}-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-{3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-1-pyrrolidinyl]-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one;

4-[[[(5-chloro-2-pyridinyl)methyl]oxy]-6'-(1,3'-bipyrrolidin-1'-yl)-2*H*-1,3'-bipyridin-2-one.

21. The compound of Claims 1-20 or salt thereof or a pharmaceutical composition thereof in combination with at least one other anti-obesity drug or anti-diabetic drug.

22. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claims 1-20 or salt thereof.

23. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claims 1-20 or salt thereof and one or more excipients.

24. A method of treatment comprising the administering to a mammal a pharmaceutical composition comprising a compound of Claims 1-20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one excipient, wherein said treatment is for obesity, diabetes, hypertension, depression, anxiety, drug addiction, substance addiction, or a combination thereof.

25. The method of Claim 24 wherein said treatment is for obesity, diabetes, or both.

26. The method of Claim 24 wherein said mammal is a human.

27. A compound of Claims 1-20 or salt thereof for use in therapy.

90

28. A compound of Claims 1-20 or salt thereof for use as an active therapeutic substance.
29. The use of a compound of Claims 1-20 or salt thereof in the manufacture of a medicine for use in the treatment of obesity, diabetes, hypertension, depression, anxiety, drug addiction, substance addiction, or a combination thereof.
30. The use of Claim 29 wherein said treatment is for obesity, diabetes, or both.
31. A process for making a compound of Claim 1 or salt thereof comprising reacting substituted pyridone intermediate (D) with 2-aminopyridine intermediate (E) to provide 2-aminopyridine (F).
32. A process for making a compound of Claim 1 or salt thereof comprising the steps of
- (i) heating substituted 2-halo-5-bromopyridines with 3-hydroxypyrrolidine in the presence of base to provide hydroxypyrrolidine intermediate (G);
 - (ii) forming mesylate intermediate (H);
 - (iii) displacing the mesylate group with substituted amine to provide substituted 2-aminopyridine intermediate (E); and
 - (iv) copper-mediated coupling of the substituted 2-aminopyridine intermediate (E) with substituted pyridone intermediate (D) to provide 2-aminopyridine-pyridone (F).
33. A process for making a compound of Claim 1 or salt thereof comprising the steps of
- (i) treating substituted 2-halo-5-bromopyridine with substituted piperidine, pyrrolidine or azetidine in the presence of base to provide substituted aminopyridine intermediate (E); and
 - (ii) copper-mediated coupling of substituted aminopyridine intermediate (E) with substituted pyridone intermediate (D) to provide 2-aminopyridine-pyridone (F).
34. A process for making a compound of Claim 1 or salt thereof comprising the steps of
- (i) oxidizing methylisonicotinate to its N-oxide;

91

- (ii) treating said N-oxide with acetic anhydride in methanol to provide methyl 2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinecarboxylate;
- (iii) reducing the pyridinecarboxylate ester with LiBH_4 followed by protection of the primary alcohol as the TBDMS ether to provide intermediate (I);
- (iv) copper-mediated coupling of 2-aminopyridine intermediate (E) with intermediate (I) to provide substituted intermediate (J);
- (v) acid-catalyzed removal of the silyl protecting group of intermediate (J) followed by subjection to a Mitsunobu reaction with substituted phenol to provide 2-aminopyridine-pyridone (F).

92

**BIS-PIRIDILPIRIDONAS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 1 DE
LA HORMONA CONCENTRADORA DE MELANINA**

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a bis-piridilpiridonas novedosas que son
5 antagonistas para el receptor 1 de la hormona concentradora de melanina
(MCHR1), a composiciones farmacéuticas que las contienen, a
procedimientos para su Preparación, y a su uso en terapia para el tratamiento
de la obesidad y/o diabetes.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La obesidad es una condición médica que está alcanzando
proporciones epidémicas entre los humanos en numerosos países en todo el
mundo. Es una condición que también está asociada con o induce otras
15 enfermedades o condiciones que afectan las actividades de la vida y estilos
de vida. La obesidad se reconoce como un factor de riesgo grave para otras
enfermedades y condiciones tales como diabetes, hipertensión, y
arteriosclerosis. También se sabe que el peso corporal incrementado debido a
la obesidad puede poner una carga en las articulaciones, tales como las
20 articulaciones de las rodillas, ocasionan artritis, dolor, y rigidez.

Debido a que el exceso en el comer y la obesidad se han vuelto un problema en la población general, actualmente muchos individuos están interesados en perder peso, reducir peso, y/o mantener un peso corporal saludable y un estilo de vida deseable.

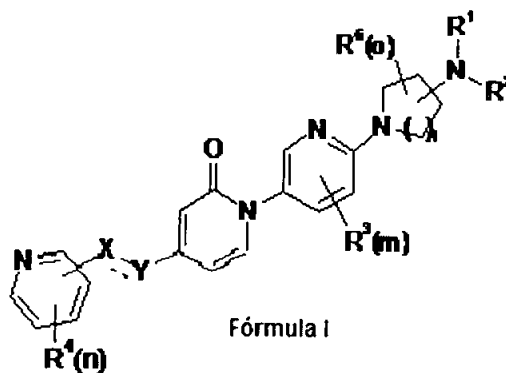
5 Se sabe que la hormona concentradora de la melanina se origina en el hipotálamo y tiene acción orexigénica (véase Nature, Vol. 396, p. 670 (1998), por ejemplo. Existe una necesidad aún presente para el desarrollo de un antagonista de la hormona concentradora de melanina útil en el tratamiento de la obesidad y otras enfermedades y condiciones asociadas o relacionadas.

10 Por consiguiente, actualmente hemos encontrado un grupo novedoso de bis-piridilpiridonas que exhiben un perfil útil de actividad como antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCHR1).

15 **BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION**

La presente invención provee un compuesto de Fórmula I,

20



o sal del mismo, en donde:

X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de -O-, -CH₂-, y =CH-, con la condición de que X e Y no son ambos -O-;

-- es opcionalmente un enlace para formar un enlace doble;

- 5 R¹ se selecciona del grupo que consiste de (i) hidrógeno, (ii) alquilo de C₁₋₆ de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido, y (iii) cicloalquilo de C₃₋₆ sustituido o no sustituido;

- R² se selecciona del grupo que consiste de (i) hidrógeno, (ii) alquilo de C₁₋₆ de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido, (iii) -
10 C(O)NH₂, (iv) -C(O)R⁵, (v) -SO₂R⁵, y (vi) C(O)OR¹;

 o R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo, y dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos R⁵;

- en donde cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo
15 que consiste de (i) hidroxí, (ii) alcoxi de C₁₋₃ no sustituido o sustituido, (iii) alquilo de C₁₋₆, de cadena recta o ramificada, no sustituido o sustituido, y (iv) cicloalquilo de C₃₋₆, no sustituido o sustituido;

- cada R³ y R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, F, Cl, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, ciclopropilo, OMe, OEt, OⁱPr,
20 O-ciclopropilo, OCF₃, OCH₂CF₃, CN, NMe₂, N-pirrolidinilo, N-morfolinilo, y acetilo;

R^6 se selecciona del grupo que consiste de (i) hidrógeno, (ii) alquilo de C_{1-6} de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido, y (iii) cicloalquilo de C_{3-6} sustituido o no sustituido;

l es 0, 1, o 2;

5 m es 0, 1, 2, o 3;

n es 0, 1, 2, o 3; y

o es 0, 1, 2, o 3.

También se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o sal del mismo.

10 Además, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o sal del mismo y uno o más excipientes.

Incluso se provee adicionalmente un método de tratamiento que comprende la administración a un mamífero, particularmente un humano, una
15 composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente, en donde dicho tratamiento es para obesidad, diabetes, depresión, o ansiedad.

Además, se provee un compuesto de Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como una sustancia
20 terapéutica activa (en terapia).

Y, también se provee un compuesto de Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la

obesidad, diabetes, depresión, o ansiedad en un mamífero, especialmente un humano.

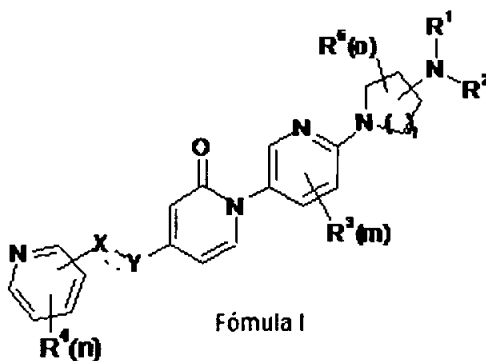
También se provee un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee un compuesto de Fórmula I,

10



15

o sal del mismo.

En la fórmula I, X e Y están unidos por un enlace sencillo o un enlace doble (ilustrado en la estructura como "--"). Preferiblemente, X e Y están unidos por un enlace sencillo. X e Y están unidos por un enlace doble solamente cuando ambos son =CH-. X e Y no pueden ser ambos -O-. Cada X e Y independientemente se seleccionan del grupo que consiste de -O-, -CH₂-, y =CH-. XY puede ser, por ejemplo, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, y -HC=CH-. Preferiblemente, cada X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de -O- y -CH₂-. Es decir, X e Y juntos son -CH₂O- o -OCH₂-.

20

97

R¹ de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste de (i) hidrógeno, (ii) alquilo de C₁₋₆ recto o ramificado, sustituido o no sustituido, y (iii) cicloalquilo de C₃₋₆ sustituido o no sustituido. Preferiblemente, cuando R¹ es un alquilo de C₁₋₆ sustituido o un cicloalquilo de C₃₋₆ sustituido, está
5 sustituido con uno a seis átomos de flúor (F).

R² de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste de (i) hidrógeno, (ii) alquilo de C₁₋₆, recto o ramificado, sustituido o no sustituido, (iii) -C(O)NH₂, (iv) -C(O)R⁵, (v) -SO₂R⁵, y (vi) -C(O)OR¹. Cuando R² es un alquilo de C₁₋₆ sustituido, preferiblemente está sustituido con uno a seis átomos de
10 flúor. En una modalidad, R¹ y R² son, respectivamente, un hidrógeno y un grupo etilo.

En la fórmula I, R¹ y R² pueden estar unidos junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo. El heterociclo está opcionalmente y preferiblemente sustituido con uno, dos, o tres grupos R⁵.
15 Preferiblemente, R¹ y R² están unidos junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo opcionalmente sustituido en N' con un R², o un grupo morfolinilo.

R⁵ se selecciona del grupo que consiste de (i) hidroxilo, (ii) alcoxi de C₁₋₃ no sustituido o sustituido, (iii) alquilo de C₁₋₆, recto o ramificado, no
20 sustituido o sustituido, y (iv) cicloalquilo de C₃₋₆, no sustituido o sustituido. Cuando R³ es un alcoxi de C₁₋₃ sustituido, alquilo de C₁₋₆ sustituido, o cicloalquilo de C₃₋₆ sustituido, éste puede estar sustituido con uno a seis átomos de flúor.

R^6 se selecciona del grupo que consiste de (i) hidrógeno, (ii) alquilo de C_{1-6} de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido, y (iii) cicloalquilo de C_{3-6} sustituido o no sustituido.

En la fórmula I, cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente
5 del grupo que consiste de H, F, Cl, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , ciclopropilo, OMe, OEt, O*i*Pr, O-ciclopropilo, OCF_3 , OCH_2CF_3 , CN, NMe_2 , N-pirrolidinilo, N-morfolinilo, y acetilo.

En la fórmula I, *l* es 0, 1, o 2. Esto significa que el anillo en donde se localiza *l* puede contener 4, 5, o 6 átomos del anillo. Preferiblemente, *l* es 1
10 ó 2, más preferiblemente 1.

En la fórmula I, *m* es 0, 1, 2, o 3; Preferiblemente *m* es 0, 1, o 2.

En la fórmula I, *n* es 0, 1, 2, o 3; Preferiblemente *n* es 0, 1, o 2.

En la fórmula I, *o* es 0, 1, 2, o 3; Preferiblemente *o* es 0, 1, o 2.

Los compuestos preferidos de la invención son

15 4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(etilamino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;

4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;

20 4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;

4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-5'-metil-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;

- 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(propilamino)-1-pirrolidinil]-
2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;
- 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-[etil(metil)amino]-1-
pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;
- 5 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-[metil(1-metiletil)amino]-1-
pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;
- 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(ciclohexilamino)-1-
pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;
- 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(ciclopentilamino)-1-
10 pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;
- 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(3-{[2-(metiloxi)etil]amino}-1-
pirrolidinil)-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;
- 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(tetraidro-2*H*-piran-4-
ilamino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;
- 15 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(1,3'-bipirrolidin-1'-il)-2*H*-1,3'-
bipiridin-2-ona;
- 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(4-morfolinil)-1-pirrolidinil]-
2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;
- 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(amino)-1-pirrolidinil]-2*H*-
20 1,3'-bipiridin-2-ona;
- 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(metoxicarbonilamino)-1-
pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[4-(N-metilamino)-1-piperidinil]-
2H-1,3'-bipiridin-2-ona;

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(N-metilacetamido)-1-
pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona;

5 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(N-metilamino)-4-metil-1-
pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona;

4-[[[(5-fluoro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-
2H-1,3'-bipiridin-2-ona;

4-[[[(2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-
10 bipiridin-2-ona; o una sal de los mismos.

De éstos, los compuestos más preferidos son

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(etilamino)-1-pirrolidinil]-2H-
1,3'-bipiridin-2-ona;

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]-
15 2H-1,3'-bipiridin-2-ona;

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-
2H-1,3'-bipiridin-2-ona;

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-
5'-metil-2H-1,3'-bipiridin-2-ona;

20 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(propilamino)-1-pirrolidinil]-
2H-1,3'-bipiridin-2-ona;

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-[etil(metil)amino]-1-
pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona;

101

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-[metil(1-metiletil)amino]-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona;

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(ciclohexilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona;

5 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(ciclopentilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona;

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(3-{[2-(metiloxi)etil]amino}-1-pirrolidinil)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona;

10 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona;

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(1,3'-bipirrolidin-1'-il)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona; o una sal de los mismos.

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que el compuesto de la presente invención también se puede utilizar en la forma de
15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Típicamente, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos
20 de la presente invención pueden comprender sales de adición ácidas. En general, las sales se forman de ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos más específicos de sales ácidas adecuadas incluyen sales de ácido maléico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico,

102

fosfórico, nítrico, perclórico, fúmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, aléico, tartárico, cítrico, palmóico, malónico, hidroximaléico, fenilacético, glutámico, benzóico, salicílico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico (mesilato), naftalien-2-sulfónico, bencensulfónico,

5 hidroxinaftóico, yodhídrico, málico, teróico, tánnico, y los similares.

Otras sales representativas incluyen sales de acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato,

10 hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato,

15 tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, y valerato.

Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y estos deben ser considerados para formar un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como oxálicas o de trifluoroacetato, aunque no son por sí mismas

20 farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de Fórmula I o una sal del mismo puede existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, contienen uno o más átomos de carbono asimétrico). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diaestereómeros) y mezclas de éstos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La invención también abarca los isómeros individuales del compuesto o sal representada por la Fórmula I como mezclas con isómeros de los mismos en los que uno o más centros quirales están invertidos. De manera similar, se entiende que un compuesto o sal de Fórmula I puede existir en formas tautoméricas diferentes a aquellas mostradas en la fórmula y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Se debe entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subpoblaciones de los grupos particulares anteriormente definidos. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diaestereoméricamente enriquecidas. También se incluyeron dentro del alcance de la invención, isómeros individuales de los compuestos representados por la Fórmula I, así como cualesquiera mezclas totalmente o parcialmente equilibradas. La presente invención también incluye los isómeros individuales del compuesto o sal representada por la Fórmula I así como las mezclas con isómeros de los mismos en los que uno o más centros quirales están invertidos. Se debe entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subpoblaciones de los grupos particulares anteriormente definidos.

Los términos se utilizan dentro de sus significados aceptados.

Las siguientes definiciones se pretenden para aclarar, pero no para limitar, los términos definidos.

Como se utiliza en la presente invención, el término "alquilo" (o "alquileno") se refiere a una cadena alquilo recta o ramificada, preferiblemente que tiene de uno a doce átomos de carbono, que pueden estar no sustituidos o sustituidos, con múltiples grados de sustitución incluidos dentro de la presente invención. Los ejemplos de "alquilo" como se utiliza en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, isopentilo, n-pentilo, y los similares, así como a versiones sustituidas de los mismos.

Como se utiliza en la presente invención, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado no aromático mono o policíclico no sustituido o sustituido, que opcionalmente incluye un enlazador alquileno a través del cual el cicloalquilo puede estar unido. Los grupos "cicloalquilo" ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y los similares, así como versiones no sustituidas y sustituidas de los mismos.

Como se utiliza en la presente invención, el término "alcoxi" se refiere al grupo $-OR^a$, en donde R^a es alquilo o cicloalquilo como se definió anteriormente.

Como se utiliza en la presente invención, el término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a sistemas de anillo no aromático mono o

policíclicos no sustituidos y sustituidos que contienen uno o más heteroátomos. Los heteroátomos preferidos incluyen N, O, y/o S, incluyendo N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos. Preferiblemente el anillo tiene de tres a ocho miembros y está ya sea completamente saturado o tiene uno o más
5 grados de insaturación. Se incluyen múltiples grados de sustitución dentro de la presente definición. Los ejemplos de grupos "heterocíclicos" incluyen, pero no se limitan a piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidinilo, piperazinilo, pirrolidinonilo, piperazinonilo, pirazolidinilo, y sus diversos tautómeros.

Como se utiliza en la presente invención, el término "ciano" se
10 refiere al grupo -CN.

Como se utiliza en la presente invención, el término "acetilo" se refiere al grupo -C(O)R^b, en donde R^b es alquilo, cicloalquilo, o heterociclilo, como se define cada uno en la presente invención.

Como se utiliza en la presente invención, el término
15 "opcionalmente" significa que los eventos subsecuentemente descritos pueden o no ocurrir, e incluyen ambos eventos que ocurren y los eventos que no ocurren.

Como se utiliza en la presente invención, la frase "opcionalmente sustituido" o variaciones de los mismos denotan una sustitución opcional,
20 incluyendo múltiples grados de sustitución, con uno o más grupos sustituyentes. La frase no debe interpretarse como duplicativa de las sustituciones descritas e ilustradas en la presente invención. Los grupos sustituyentes o "sustituidos" opcionales ejemplares, como se utiliza en la

presente invención incluyen acilo; alquilo; alquilsulfonilo; alcoxi; alcoxycarbonilo; ciano; halógeno; haloalquilo; hidroxilo; oxo; y nitro.

Los compuestos de esta invención se pueden realizar mediante una variedad de métodos, incluyendo métodos sintéticos estándares bien conocidos. Los métodos sintéticos generales ilustrativos se establecen a continuación y luego los compuestos específicos de la invención se preparan en los ejemplos de procesamiento.

En todos los esquemas descritos a continuación, se emplearon grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos cuando fue necesario de conformidad con los principios general de química sintética. Los grupos protectores se manipularon de conformidad con los métodos estándares de síntesis orgánica (T.W. Green y P.G.M. Wuts, (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, incorporado como referencia con respecto a los grupos protectores). Estos grupos se remueven en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto utilizando métodos que son fácilmente evidentes a aquellos expertos en la técnica. La selección de procedimientos así como las condiciones de reacción y orden de ejecución deben ser consistentes con la preparación de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente de conformidad con los Esquemas 1 hasta 3 por aquellos expertos en la técnica.

Como se ilustra en el Esquema 1, la hidroformilación de la bromopiridina sustituida (A) seguido por la reducción produjo el intermediario hidroximetilpiridina (B). La reacción del intermediario (B) con 4-nitropiridina-1-

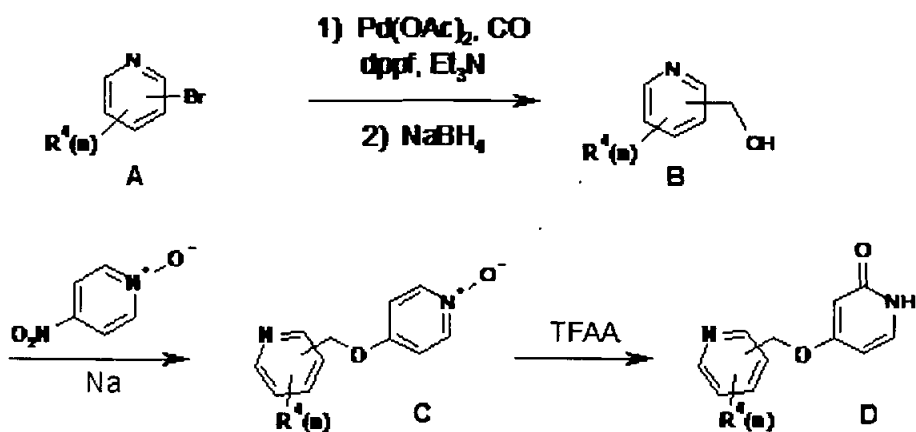
óxido en la presencia de sodio metálico produjo el intermediario hidroximetil éter sustituido (C). El tratamiento del intermediario (C) con trifluoroanhídrido acético (TFAA) produjo el intermediario piridona deseado (D).

5

ESQUEMA 1

Síntesis genérica del intermediario piridona

10

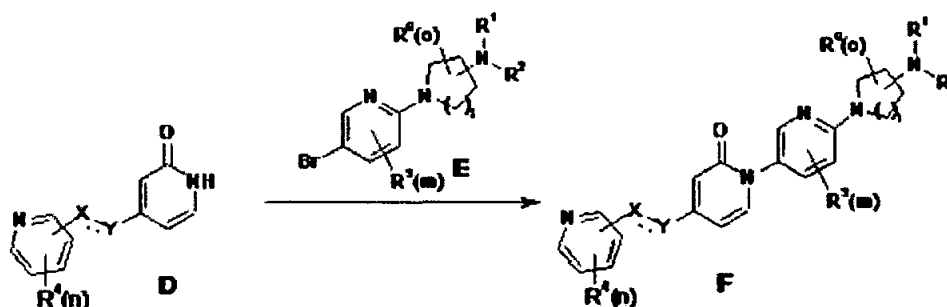


15

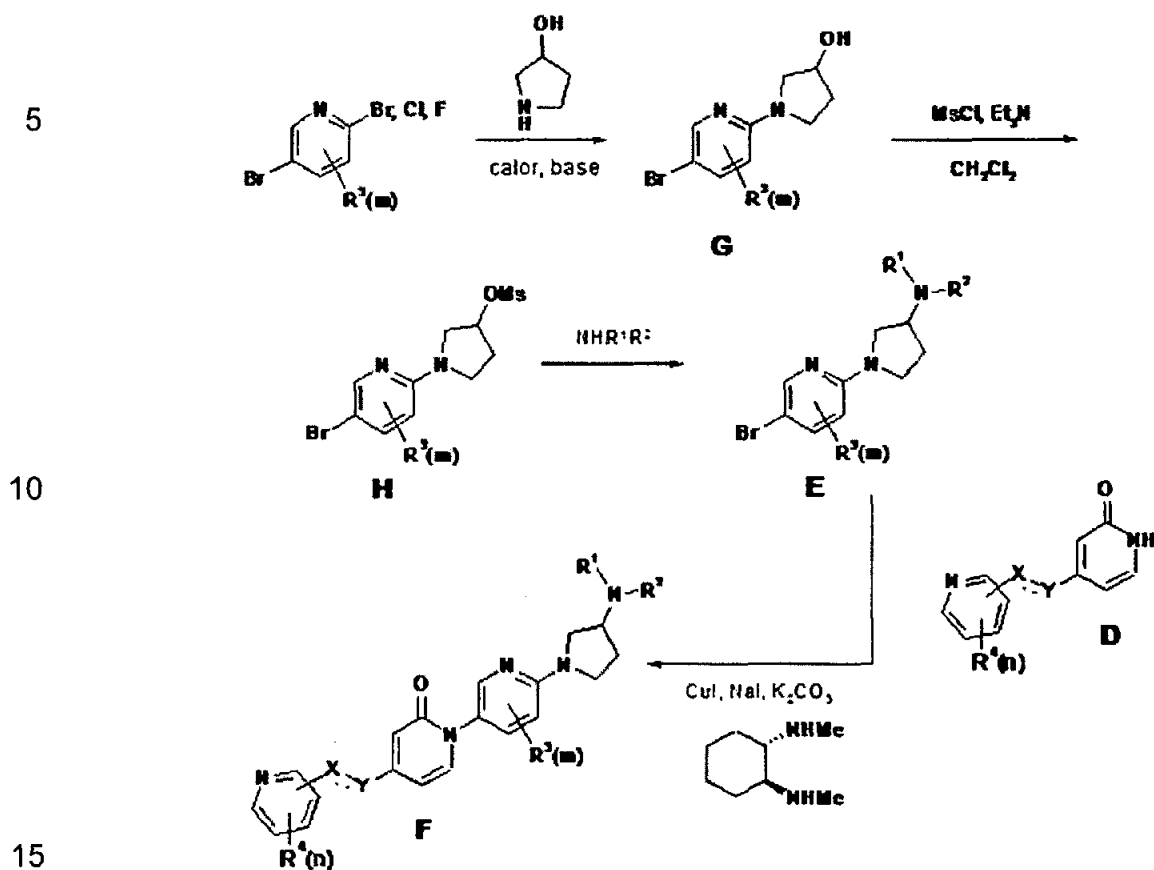
Los compuestos de la invención se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 2. Brevemente, la reacción del intermediario piridona sustituida (D) con el intermediario 2-aminopiridina (E) produjo 2-aminopiridina-piridona, ejemplo (F).

ESQUEMA 2**Síntesis de 2-aminopiridina-piridona, Ejemplo**

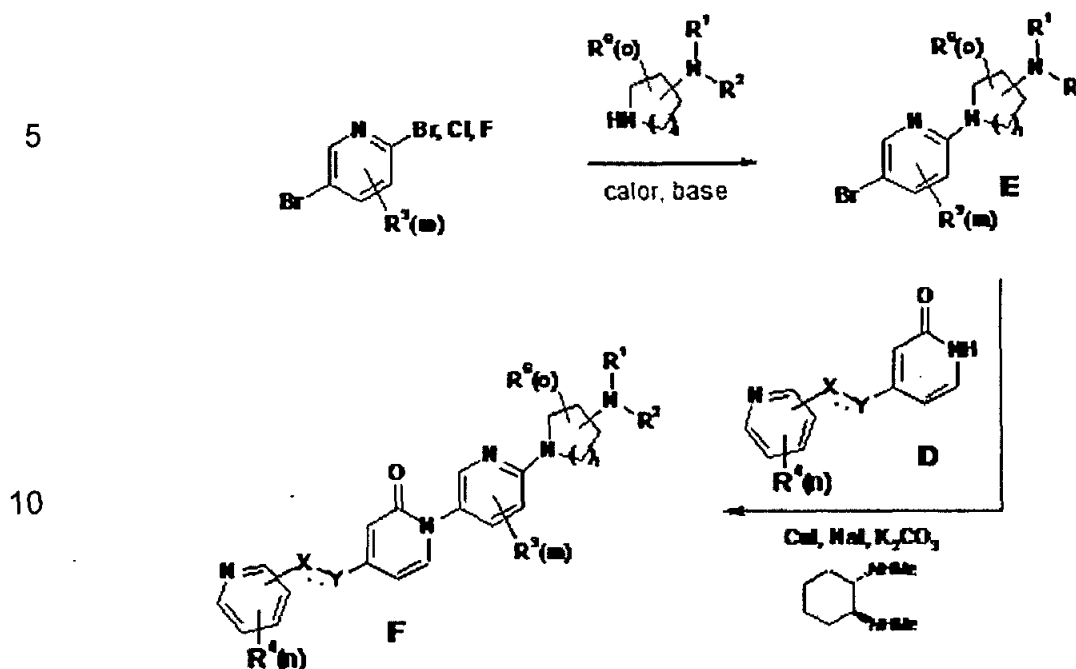
5



Los compuestos de la invención también se pueden preparar
 10 como se ilustra en el Esquema 3. Brevemente, el calentamiento de 2-halo-5-
 bromopiridina sustituida con 3-hidroxipirrolidina en la presencia de base
 produjo el intermediario hidroxipirrolidina (G). La formación de un intermediario
 mesilato (H) seguido por el desplazamiento del grupo mesilato con amina
 sustituida produjo el intermediario 2-aminopiridina sustituida (E). El
 15 acoplamiento mediado por cobre del intermediario (E) con el intermediario
 piridona sustituida (D) produjo 2-aminopiridina-piridona, ejemplo (F). En el
 Esquema 3, MsCl es cloruro de metansulfonilo, Me es metilo, Et es etilo, CuI
 es yoduro de cobre, y NaI es yoduro de sodio.

ESQUEMA 3**Síntesis de 2-aminopiridina-piridona, Ejemplo**

Los compuestos de la invención también se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 4. El tratamiento de la 2-halo-5-bromopiridina sustituida con piperidina sustituida en la presencia de base produjo el intermediario aminopiridina sustituida (I). El acoplamiento mediado por cobre del intermediario (E) con el intermediario piridona sustituida (D) produjo 2-aminopiridina-piridona, ejemplo (F).

ESQUEMA 4**Síntesis de 2-aminopiridina-piridona, Ejemplo**

Los compuestos de la invención también se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 5. La oxidación del metilisonicotinato seguido por tratamiento con anhídrido acético, luego metanol, produjo metil 2-oxo-1,2-dihidro-4-piridincarboxilato. La reducción del éster con LiBH_4 (borohidruro de litio), seguido por protección del alcohol primario como el TBDMS éter (tertiarilbutildimetilsilil éter), produjo el intermediario (I). El acoplamiento mediado por cobre del intermediario 2-aminopiridina (E) con el intermediario (I) produjo el intermediario (J) sustituido. La remoción catalizada por ácido del grupo protector sililo seguido por sometimiento a una reacción de Mitsunobu con fenol sustituido produjo 2-aminopiridina-piridona, Ejemplo (F). En el

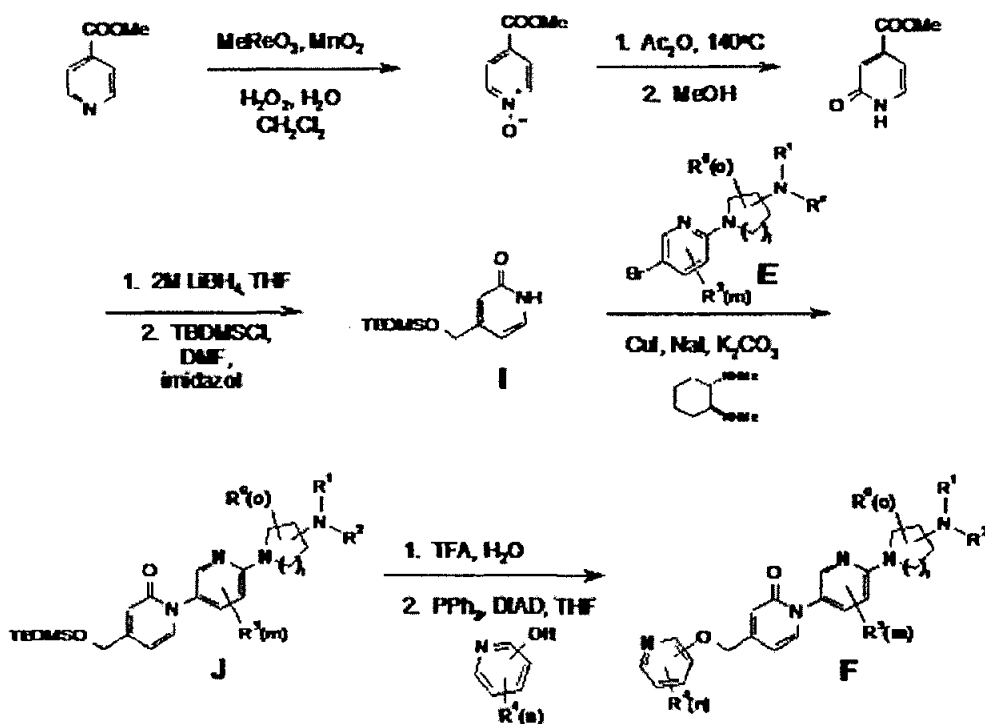
Esquema 5, MeReO₃ es metiltrioxorenio, THF es tetrahidrofurano, DMF es N,N-dimetilformamida, DIAD es diisopropilazodicarboxilato, y TFA es ácido trifluoroacético.

5

ESQUEMA 5

Síntesis de 2-aminopiridina-piridona, Ejemplo

10



15

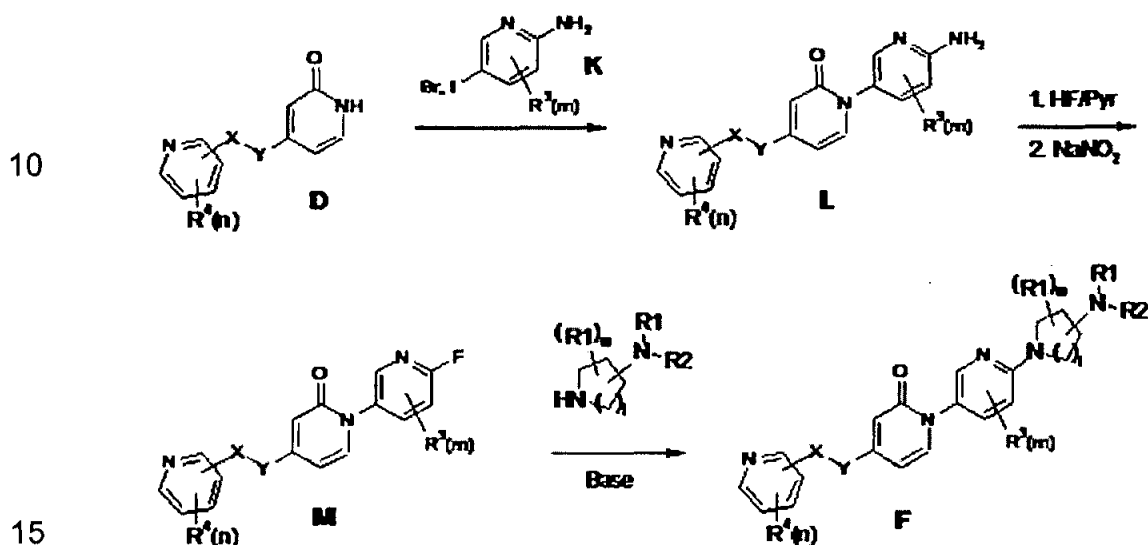
Los compuestos de la invención también se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 6. Brevemente, la reacción del intermediario piridona sustituido (D) con 2-amino-5-halo piridina (K) produjo el intermediario 2-aminopiridina (L). El tratamiento subsecuente de dicho intermediario 2-aminopiridina (L) con HF/Piridina, seguido por tratamiento con NaNO₂, produjo

el intermediario 2-fluoropiridina (M). La reacción de dicha 2-fluoropiridina intermediario (M) con la amina incluida dentro del alcance de esta invención produjo 2-aminopiridina-piridona, Ejemplo (F).

5

ESQUEMA 6

Síntesis de 2-aminopiridina-piridona, Ejemplo



La invención provee adicionalmente una composición farmacéutica (también referida como una formulación farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula I o sal, del mismo y uno o más excipientes (también referidos como vehículos y/o diluyentes en las técnicas farmacéuticas). Los excipientes son aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no son deletéreos al recipiente de los mismos (por ejemplo, el paciente).

20

De conformidad con otro aspecto de la invención, se produjo un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar (o mezclar) un compuesto de Fórmula I o sal del mismo con al menos un excipiente.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I o sal del mismo o una fracción de una dosis terapéuticamente efectiva de tal manera que se pueden administrar
10 múltiples dosis unitarias a un tiempo dado para lograr la dosis terapéuticamente efectiva deseada. Las formulaciones en dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis, como se mencionó en la presente invención anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, dichas composiciones
15 farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo, mediante rutas orales (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal,
20 sublingual, o transdermal), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, o intradermal). Dichas composiciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por

ejemplo, mediante molido para asociación del ingrediente activo con el excipiente(s).

Cuando se adaptan para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en unidades discretas tales como tabletas o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas batidas comestibles; emulsiones líquidas de aceite-en-agua o emulsiones líquidas de agua-en-aceite. El compuesto o sal del mismo de la invención o la composición farmacéutica de la invención se puede incorporar dentro de un dulce, una oblea, y/o formulación en cinta para la lengua para administración como una medicina de "disolución rápida".

Por ejemplo, para administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral tales como etanol, glicerol, agua, y los similares. Los polvos o gránulos se preparan mediante trituración del compuesto hasta un tamaño fino adecuado y se mezcla con un vehículo similarmente triturado de un vehículo farmacéutico tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. Los agentes saborizantes, conservadores, dispersantes, y colorantes también pueden estar presente.

Las cápsulas se elaboran mediante la preparación de una mezcla en polvo, como se describió anteriormente, y llenando las gelatinas formadas o cubiertas no gelatinosas. Los deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio,

polietilenglicol sólido se pueden añadir a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Un agente de desintegración o solubilización tales como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio también se puede añadir para mejorar la disponibilidad de la medicina cuando se ingiere la cápsula.

- 5 Además, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar los aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, y agentes colorantes adecuados dentro de la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como
- 10 acacia, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y los similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosis incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y los similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita,
- 15 goma xantán, y los similares.

- Las tabletas se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla en polvo, granulación o solidificación de fluido, adición de un lubricante y desintegrante, y formación de tabletas. Se preparó una mezcla en polvo mediante la mezcla del compuesto, fragmentación adecuada, con un
- 20 diluyente o base como se describió anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, y alginato, gelatina, o polivinil pirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la reabsorción tal como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción tales

como bentonita, kaolina, o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede estar granulada mediante humectación con un aglutinante tales como jarabe, almidón pasta, mucilago de acadia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y presionando a través de una malla. Como una alternativa a la

5 granulación, la mezcla en polvo se puede procesar a través de la máquina para formación de tabletas y el resultado es la fragmentación de trozos irregularmente formado hacia gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir la adhesión a los troqueles formadores de la tableta por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco, o aceite mineral. La

10 mezcla lubricada se comprime entonces hacia tabletas. El compuesto o sal de la presente invención también se puede combinar con un vehículo inerte de flujo libre y se comprime hacia tabletas directamente sin pasar por los pasos de granulación o formación de fragmentos. Se puede producir una cubierta protectora opaca clara que consiste de una cubierta selladora de shellac, una

15 cubierta de azúcar, o material polimérico, y una cubierta pulidora de cera. Los colorantes se pueden añadir a estas cubiertas para distinguir las diferentes dosis.

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes, y elíxires se pueden preparar en una forma de dosis unitaria de manera que una cantidad

20 dada contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Los jarabes se pueden preparar mediante la disolución del compuesto o sal del mismo de la invención en un volumen acuoso adecuadamente saborizado, mientras que los elíxires se preparan mediante el uso de un vehículo

alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante la dispersión del compuesto o sal de la invención en un vehículo no tóxico. Los solubilizadores y emulsificantes, tales como alcoholes isostearilo etoxilados y ésteres de polioxietilen sorbitol, conservadores, aditivos saborizantes tales como aceite de menta, edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales, y los similares, también se pueden añadir.

Cuando sea apropiado, las formulaciones en dosis unitaria para administración oral pueden estar microencapsuladas. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación como, por ejemplo, al cubrir o embeber material particulado en polímeros, cera, o los similares.

En la presente invención, las tabletas y cápsulas se prefieren para administración de la composición farmacéutica.

Como se utiliza en la presente invención, el término "tratamiento" incluye profilaxis y se refiere al alivio de la condición especificada, eliminando o reduciendo uno o más síntomas de la condición, retardando o eliminando el progreso de la condición, y previniendo o retrasando la re-ocurrencia de la condición en un paciente o sujeto previamente afectado o diagnosticado. La profilaxis (o prevención o retraso del inicio de la enfermedad) típicamente se logra al administrar un fármaco de la misma manera o de manera similar a como sería a un paciente con la enfermedad o condición desarrollada.

La presente invención provee un método de tratamiento en un mamífero, especialmente un humano, que padece de obesidad, diabetes, hipertensión, depresión, ansiedad, adicción a drogas, adicción a sustancias, o

una combinación de los mismos. Dicho tratamiento comprende el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o sal del mismo a dicho mamífero, particularmente un humano. El tratamiento también puede comprender el paso de administrar una cantidad

5 terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I o sal del mismo a dicho mamífero, particularmente un humano.

Como se utiliza en la presente invención, el término "cantidad efectiva " significa esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que

10 inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal, o humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o médico.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, resulta en un tratamiento mejorado, curación,

15 prevención, o mejoría de una enfermedad, trastorno, o efecto lateral, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal. Para uso en terapia, las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de Fórmula I, así como las sales

20 de las mismas, se pueden administrar como el químico crudo. Además, el ingrediente activo se puede presentar como una composición farmacéutica.

Aunque es posible que, para uso en terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o sal del mismo se

puede administrar como el químico crudo, típicamente se presenta como el ingrediente activo de una composición farmacéutica o formulación.

La cantidad terapéuticamente efectiva precisa de un compuesto o sal del mismo de la invención dependerá de numerosos factores, incluyendo, pero no limitados a, la edad y peso del sujeto (paciente) a ser tratado, el trastorno preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación/composición farmacéutica, y ruta de administración, y finalmente estará a discreción del médico tratante o veterinario. Típicamente, un compuesto de Fórmula I o sal del mismo se proporcionará para el tratamiento en el intervalo de aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del recipiente (paciente, mamífero) por día y más usualmente en el intervalo de 0.1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis diarias aceptables pueden ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/día, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día. Esta cantidad se puede proporcionar en una dosis única por día o en numerosas (tales como dos, tres, cuatro, cinco, o más) sub-dosis por día de tal manera que la dosis total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal de los mismos se puede determinar como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de Fórmula I per se. Las dosis similares deben ser apropiadas para el tratamiento (incluyendo profilaxis) de las otras condiciones referidas en la presente invención para tratamiento. En general, la determinación de la dosificación apropiada se puede lograr fácilmente por un experto en medicina o la técnica de farmacia.

Además, la presente invención comprende un compuesto de Fórmula I o sal del mismo o una composición farmacéutica del mismo con al menos otro fármaco anti-obesidad y/o al menos un fármaco anti-diabetes. Dichos fármacos anti-obesidad pueden incluir, por ejemplo, Metformina (o glucofago), antagonistas del receptor CB1, agonistas de GLP-1, antagonistas opioides, e inhibidores de la toma del neurotransmisor. Cuando un compuesto de la invención se emplea en combinación con otro fármaco anti-obesidad o fármaco anti-diabetes, se debe apreciar por aquellos expertos en la técnica que la dosis de cada compuesto o fármaco de la combinación puede diferir en comparación con cuando el fármaco o compuesto se utiliza solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente y se determinarán por aquellos expertos en la técnica. La dosis apropiada del compuesto de Fórmula I o sal del mismo y el otro agente(s) terapéuticamente activo y los tiempos relativos de administración se seleccionará con el objeto de lograr el efecto terapéutico combinado deseado, y se encuentran dentro de la pericia y discreción del médico tratante o clínico.

EXPERIMENTAL

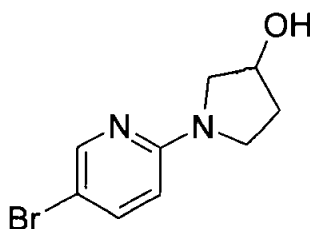
Los siguientes ejemplos se pretenden solamente como ilustración y no se pretende que limiten el alcance de la invención de ninguna forma, la invención siendo definida por las reivindicaciones. A menos que se mencione de otra manera, los reactivos están comercialmente disponibles o

se prepararon de conformidad con procedimientos en la literatura. Los símbolos y convenciones utilizados en las descripciones de los procedimientos, esquemas, y ejemplos son consistentes con aquellos utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, the Journal of the American Chemical Society o the Journal of Biological Chemistry. A menos que se indique de otra manera, todas las temperaturas se expresan en grados Centígrados. Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente a menos que se indique de otra manera.

I. Preparación de los intermediarios

INTERMEDIARIO 1

1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinol



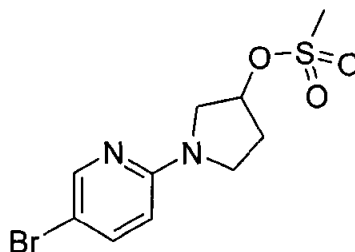
Una mezcla de 2,5-dibromopiridina (30.0 g, 127 mmoles), clorhidrato de pirrolidin-3-ol (12.0 g, 97 mmoles) en diisopropiletilamina (DIEA) (17.5 g, 136 mmoles) se agitó a 140°C por 1.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL) y se lavó con agua (2 X 30 mL), salmuera (20 mL), se secó (Na₂SO₄) y concentró. La

cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice utilizando 35:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ produjo el compuesto del título como un sólido de color blanco (13.3 g, 56%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 7.51 (dd, $J = 8.80, 2.40$ Hz, 1 H), 6.29 (d, $J = 8.80$ Hz, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.49-3.67 (m, 4 H), 2.11-2.23 (m, 2 H), 1.45-1.65 (m, 1 H).

INTERMEDIARIO 2

1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil metansulfonato

10



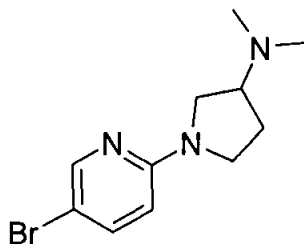
A la mezcla de 1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinol (3 g, 12.3 mmole), Et_3N (1.74 g, 17.2 mmole) en CH_2Cl_2 (50 mL) se le añadió MsCl (1.7 g, 14.8 mmole) gota a gota a 0°C . Después de la adición, la agitación se continuó por 1.5 horas, tiempo en el que el análisis de TLC mostró la terminación de la reacción. El solvente se evaporó, y el residuo crudo se particionó entre CH_2Cl_2 y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para dar un producto crudo como un sólido de color gris (3.6 g, 92%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.17 (d, $J = 2.80$ Hz, 1 H), 7.53 (dd, $J = 11.60, 3.20$ Hz, 1 H), 6.29 (d, $J = 12.00$ Hz, 1 H), 5.39-5.47 (m, 1 H), 3.80-3.90 (m, 1 H),

3.69-3.73 (m, 5.60 Hz, 1 H), 3.52-3.65 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.25-2.51 (m, 2 H).

INTERMEDIARIO 3

5

1-(5-bromo-2-piridinil)-N,N-dimetil-3-pirrolidinamina

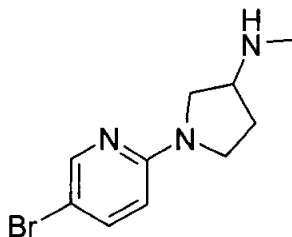


10

A una mezcla de 1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil metansulfonato (15.0 g, 46.7 mmoles), dimetilamina (33% en peso, 31.5 g, 233 mmoles) en MeOH/H₂O (1:1, 20 mL) se le añadió DIEA (15 mL, 84.4 mmoles). Después de la adición, la vasija de reacción se selló y se calentó a 120 °C por 15 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (2.7 g, 21%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 9.20, 2.40 Hz, 1 H), 6.22 (d, *J* = 9.20 Hz, 1 H), 3.71 (t, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 3.57 (t, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 3.40-3.49 (m, 1 H), 3.19 (t, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 2.75-2.81 (m, 1 H), 2.30 (s, 6 H), 2.20-2.25 (m, 1 H), 1.88-1.93 (m, 1 H).

INTERMEDIARIO 4**1-(5-bromo-2-piridinil)-N-metil-3-pirrolidinamina**

5

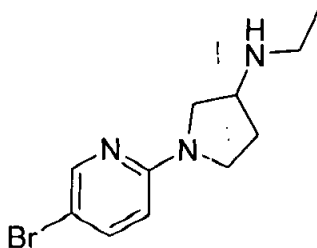


El procedim mente mencionado para el Intermediario 3 se siguió utilizando 1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil metansulfonato (3.0 g, 9.34 mmoles), MeNH₂ acuoso (20% en peso 10 mL, exceso), DIEA (10 mL, 58 mmoles) en MeOH/H₂O (1:1, 20 mL). El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo (1.25 g, 52%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.14 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 8.80, 2.40 Hz, 1 H), 6.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.89-3.96 (m, 1 H), 3.75-3.85 (m, 1 H), 3.61-3.71 (m, 1 H), 3.49-3.59 (m, 1 H), 3.40-3.47 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.38-2.58 (m, 1 H), 2.05-2.30 (m, 1 H).

15 H).

INTERMEDIARIO 5**1-(5-bromo-2-piridinil)-N-etil-3-pirrolidinamina**

20



15

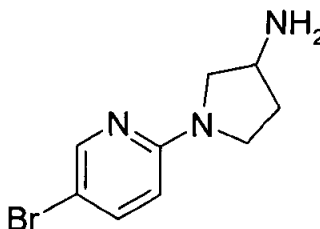
El procedimiento general anteriormente mencionado para el Intermediario 3 se siguió utilizando 1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil metansulfonato (3.0 g, 9.34 mmoles), EtNH₂ acuoso (20 % en peso, 10 mL, exceso), y DIEA (10 mL, 58 mmoles) en MeOH/H₂O (1:1, 20 mL). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo (560 mg, 22%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 7.98 (d, *J* = 0.80 Hz, 1 H), 7.45-7.55 (m, 1 H), 6.32-6.40 (m, 1 H), 3.55-3.63 (m, 1 H), 3.45-3.55 (m, 1 H), 3.22-3.44 (m, 2 H), 3.15 (t, *J* = 5.60 Hz, 1 H), 2.62-2.68 (m, 2 H), 2.22 (t, *J* = 5.20 Hz, 1 H), 1.84 (t, *J* = 6.00 Hz, 1 H), 1.14 (t, *J* = 7.60 Hz, 3 H).

10

INTERMEDIARIO 6

1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinamina

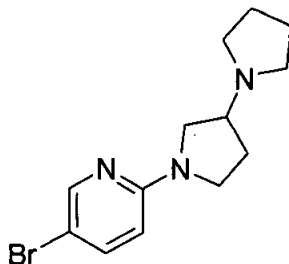
15



El procedimiento general anteriormente mencionado para el Intermediario 3 se siguió utilizando 1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil metansulfonato (3.0 g, 9.34 mmoles), NH₃ acuoso (15 mL, exceso), DIEA (5 mL, 30 mmoles). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (910 mg, 40%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.16 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 7.93 (bs, 2 H), 7.68 (dd, *J* = 9.00, 2.40 Hz, 1 H), 6.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.80-3.90 (m, 1 H), 3.56-3.64 (m, 1 H), 3.37-3.52 (m, 3 H), 2.16-2.30 (m, 1H), 1.88-2.10 (m, 1 H).

INTERMEDIARIO 7**1'-(5-bromo-2-piridinil)-1,3'-bipirrolidina**

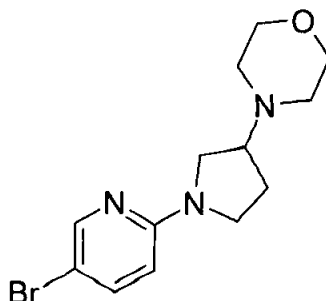
5



Una me 5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil
metansulfonato (1.0 g, 3.10 mmoles) en pirrolidina (15 ml, 182 mmoles) se
10 calentó a 120°C por 18 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y
el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el
compuesto del título como un sólido de color naranja (800 mg, 87%): ¹H NMR
(400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 7.94 (d, *J* = 1.60 Hz, 1 H), 7.48 (dd, *J* = 9.20, 2.40
Hz, 1 H), 6.35 (d, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 3.59 (t, *J* = 7.20 Hz, 1 H), 3.35-3.52 (m, 3
15 H), 3.22-3.32 (m, 1 H), 3.11-3.20 (m, 1 H), 3.06-3.14 (m, 1 H), 2.82-2.87 (m, 2
H), 2.10-2.22 (m, 1 H), 1.75-1.95 (m, 5 H).

INTERMEDIARIO 8**4-[1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil]morfolina**

20

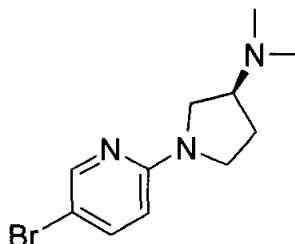


Una mezcla de 1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil metansulfonato (0.6 g, 1.86 mmoles) en morfolina (5 mL) se calentó a 60°C por 16 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (500 mg, 86%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.09 (d, $J = 2.00$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 8.80, 2.40$ Hz, 1 H), 6.17 (d, $J = 8.80$ Hz, 1 H), 3.55-3.67 (m, 4 H), 3.51-3.58 (m, 1 H), 3.50-3.54 (m, 1 H), 3.25-3.35 (m, 1 H), 3.10-3.20 (m, 1 H), 2.81-2.91 (m, 1H), 2.40-2.55 (m, 4 H), 2.12-2.19 (m, 1 H), 1.81-1.92 (m, 1H).

INTERMEDIARIO 9

(3S)-1-(5-bromo-2-piridinil)-N,N-dimetil-3-pirrolidinamina

15



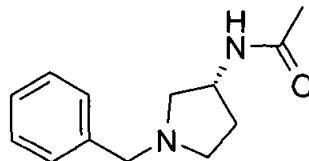
En un vial de reacción para microondas que contenía una barra de agitación, una mezcla de 5-bromo-2-iodopiridina (284 mg, 1.0 mmoles) y (3S)-N,N-dimetil-3-pirrolidinamina (137 mg, 1.2 mmoles) en DMF (1.0 mL) se calentó a 200°C en a reactor de microondas (Emrys Optimizer a partir de Personal Chemistry) por 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se removió mediante evaporación bajo presión reducida.

El residuo se cargó sobre Isco para purificación, eluyendo con diclorometano:metanol. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (214 mg, 79%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 8.02 (d, $J = 2.32$ Hz, 1 H) 7.54 (dd, $J = 9.03, 2.44$ Hz, 1 H) 6.39 (d, $J = 9.03$ Hz, 1 H) 3.67 (dd, $J = 10.01, 7.32$ Hz, 1 H) 3.52 - 3.60 (m, 1 H) 3.24 - 3.37 (m, 1 H) 3.11 - 3.19 (m, 1 H) 2.77 - 2.90 (m, 1 H) 2.30 (s, 6 H) 2.24 (ddd, $J = 11.99, 6.62, 5.31$ Hz, 1 H) 1.79 - 1.93 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 270, 272 ($M+H$) $^+$.

INTERMEDIARIO 10

10

N-[(3R)-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]acetamida



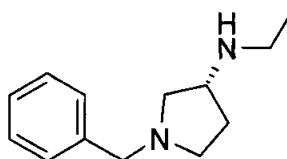
Un reactor de laboratorio con camisa de 2L se cargó con una solución de (3R)-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina (137 g, 0.777 moles) en diclorometano (DCM, 1 L). La temperatura de la camisa se ajustó a 20°C, y se añadió anhídrido acético puro (75 mL, 0.795 moles) lentamente gota a gota mientras se mantenía un reflujo suave; la adición requirió casi 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó por aproximadamente 1 hora, y se dejó regresar a 20°C. La solución se lavó tres veces con 5% de solución de Na_2CO_3 (3 X 1L); las capas se separaron y la capa de DCM se dejó aparte. Las capas acuosas combinadas se extrajeron una vez con DCM (350 mL), y las capas DCM combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron mediante

rotovap y luego bajo alto vacío, para producir un aceite de color ámbar claro (157.45 g, 93%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.48 - 1.63 (m, 1 H), 1.91 (s, 3 H), 2.16-2.32 (m, 2 H), 2.46 - 2.59 (m, 2 H), 2.79 - 2.87 (m, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 4.35 - 4.46 (m, 1H), 5.78 - 5.92 (m, 1 H), 7.19 - 7.34 (m, 5 H).

5

INTERMEDIARIO 11

(3R)-N-etil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina



10

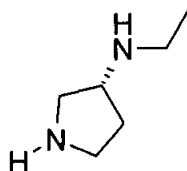
A una solución de N-[(3R)-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]acetamida (157 g, 0.5 moles) en THF (300 ml) se añadió a temperatura ambiente hidruro de litio aluminio (1.3L, 1.3 moles, 1M en THF) gota a gota durante 1.5 horas. La reacción se calentó a reflujo por 6 horas, y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se enfrió a 5°C y se detuvo mediante la adición muy lenta de agua (80 mL) seguido por 15% de NaOH (80 mL) y agua adicional (240 mL). Esta mezcla se dejó agitar por 1 hora antes de filtrar. El filtrado concentrado se enjuagó con THF (2 X 400 mL), y el filtrado se concentró. Se añadió THF recientemente preparado (500 mL), y la mezcla se concentró de nuevo para producir el producto crudo deseado como un aceite de color amarillo (140.1 g, 95%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.18 - 7.32 (m, 5 H), 3.57 (d, J = 1.64 Hz, 2 H), 3.24 - 3.33 (m, 1 H), 2.72 (dd, J = 9.25,

20

130

6.78 Hz, 1 H), 2.45 - 2.63 (m, 3 H), 2.31 (dd, $J = 9.35, 5.14$ Hz, 1 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 1.53 (dddd, $J = 13.06, 7.93, 5.40, 5.27$ Hz, 1 H), 1.06 (t, $J = 7.14$ Hz, 3 H).

5

INTERMEDIARIO 12**(3R)-N-etil-3-pirrolidinamina**

10 A una solución mecánicamente agitada de (3R)-N-etil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina (140 g, 686 mmoles) en metanol (1.2 L) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbón (18 g, 25.6 mmoles) y formato de amonio (173 g, 2743 mmoles). La reacción se calentó a reflujo por 2.5 horas. Después de enfriar a RT, la reacción se filtró y el filtrado se concentró. El

15 aceite se tomó en THF (800 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 50% de hidróxido de sodio acuoso (71 mL), y la mezcla se agitó por 15 minutos. Se añadió sulfato de magnesio (35 g), y la mezcla se agitó por 15 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (1 L), y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró, se tomó en DCM recientemente preparado, se secó

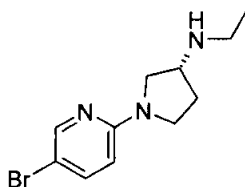
20 sobre sulfato de magnesio, y se concentró para producir el producto crudo deseado como un aceite de color amarillo (47.8 g, 61%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.19 - 3.28 (m, 1 H), 3.04 (ddd, $J = 10.97, 7.99, 6.11$ Hz, 1 H), 2.95 (dd, $J = 11.41, 6.06$ Hz, 1 H), 2.80 - 2.89 (m, 1 H), 2.72 (dd, $J = 11.36,$

4.06 Hz, 1 H), 2.52 - 2.65 (m, 3 H), 1.95 (td, $J = 13.36, 7.61$ Hz, 1 H), 1.43 - 1.54 (m, 1 H), 1.07 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H).

INTERMEDIARIO 13

5

(3R)-1-(5-bromo-2-piridinil)-N-etil-3-pirrolidinamina



La 5-bromo-2-fluoropiridina (1.541 g, 8.76 mmoles) en CH₃CN (3
10 mL) se trató con DIEA (1.530 mL, 8.76 mmoles) seguido por (3R)-N-etil-3-pirrolidinamina (1 g, 8.76 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas tiempo en el que la LCMS indicó 90% del producto. La reacción se diluyó con EtOAc y 1N NaOH. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron
15 con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), filtraron, y concentraron *in vacuo* para producir 1.3 g del compuesto del título como un aceite de color naranja: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.11 (dd, $J = 2.9, 0.8$ Hz, 1 H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1 H), 6.20 (dd, $J = 8.8, 0.8$ Hz, 1 H), 3.62 (dd, $J = 10.3, 6.2$ Hz, 1H), 3.55-3.41 (m, 2 H), 3.37 (dt, $J = 9.9, 7.3$ Hz, 1 H), 3.16 (dd, $J = 10.1, 5.2$,
20 1 H), 2.67 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.24-2.13 (m, 1 H), 1.88-1.77 (m, 1 H), 1.1 (t, $J = 7.1, 3$ H); ES-LCMS m/z 270, 272 ($M+H$)⁺.

Un procedimiento alternativo se utilizó para una síntesis a mayor escala del compuesto del título. Por lo tanto, una mezcla de (3R)-N-etil-3-pirrolidinamina (47.8 g, 419 mmoles), 5-bromo-2-fluoropiridina (70.0 g, 398 mmoles), DIEA (88 ml, 502 mmoles), y acetonitrilo (50 mL) se agitó a

5 temperatura ambiente por 16 horas. La HPLC mostró que la reacción estaba ~60% completa. La reacción se calentó a 60°C por 18 horas, luego se regresó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (1 L), y se añadió bicarbonato de sodio saturado acuoso (1 L). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (600 mL). El acetato de etilo

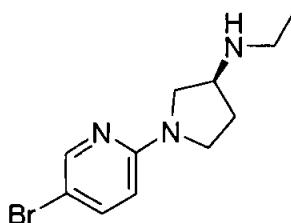
10 combinado se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (95:5/cloroformo: metanol, seguido por 90:10:2/cloroformo:metanol:hidróxido de amonio), para producir el producto deseado como un aceite de color amarillo claro que cristalizó durante el reposo (50.6g, 47%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.11 (d, $J = 2.36$ Hz,

15 1 H), 7.43 (dd, $J = 8.94, 2.36$ Hz, 1 H), 6.20 (d, $J = 8.94$ Hz, 1 H), 3.62 (dd, $J = 10.28, 6.27$ Hz, 1 H), 3.41 - 3.56 (m, 2 H), 3.36 (dt, $J = 9.92, 7.32$ Hz, 1 H), 3.17 (dd, $J = 10.28, 5.34$ Hz, 1 H), 2.68 (q, $J = 7.19$ Hz, 2 H), 2.12 - 2.24 (m, 1 H), 1.77 - 1.88 (m, 1 H), 1.10 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H). Las fracciones que

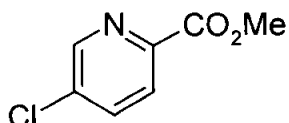
20 contenían ~2-3% de la piridina inicial se combinaron y concentraron para producir producto adicional (11.2g, 10%).

INTERMEDIARIO 14**(3S)-1-(5-bromo-2-piridinil)-N-etil-3-pirrolidinamina**

5



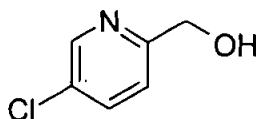
La 5-bromo-2- (3.76 mmoles) en CH₃CN (3 mL) se trató con DIEA (1.530 mL, 8.76 mmoles) seguido por (3S)-N-etil-3-pirrolidinamina (1 g, 8.76 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas tiempo en el que la LCMS indicó 90% del producto. La reacción se diluyó con EtOAc y NaOH 1N. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), filtraron, y concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del título como un aceite de color naranja (1.3 g, 55%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.11 (dd, *J* = 2.9, 0.8 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.20 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1 H), 3.62 (dd, *J* = 10.3, 6.2 Hz, 1H), 3.55-3.41 (m, 2 H), 3.37 (dt, *J* = 9.9, 7.3 Hz, 1 H), 3.16 (dd, *J* = 10.1, 5.2, 1 H), 2.67 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.24-2.13 (m, 1 H), 1.88-1.77 (m, 1 H), 1.1 (t, *J* = 7.1, 3 H); ES-LCMS *m/z* 270, 272 (*M*+*H*)⁺.

INTERMEDIARIO 15**Metil 5-cloro-2-piridincarboxilato**

5 A una solución de 2-bromo-5-cloropiridina (30.0 g, 155.9 mmoles) en MeOH (280 mL) se le añadió Pd(OAc)₂ (3.5 g, 10.8 mmoles), dppf (17.3 g, 37.96 mmoles), Et₃N (42.0 mL, 312 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 50°C bajo una atmosfera de CO (1.05 kg/cm²) por 24 horas, luego se concentró bajo presión reducida para producir el residuo crudo. Este residuo se particionó entre EtOAc (3 X

10 500 mL) y agua (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó. La cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice, mediante el uso de 10:1 éter de petróleo/EtOAc, produjo el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (25 g, 93%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.60 (d, J = 1.60 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.40 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 8.40, 2.40 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3

15 H).

INTERMEDIARIO 16**(5-Cloro-2-piridinil)metanol**

20

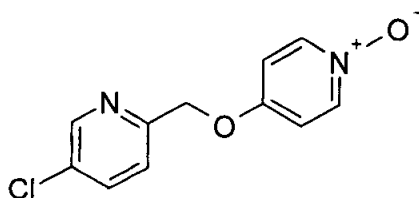
 A una solución enfriada (0°C) de metil 5-cloro-2-piridincarboxilato (43 g, 251 mmoles) en metanol (400 mL) se le añadió NaBH₄ (28.7 g, 754 mmoles) en

pequeñas porciones durante aproximadamente 30 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, tiempo en el que el análisis por TLC mostró el término de la reacción. La mezcla de reacción se concentró entonces bajo presión reducida, y el residuo se ajustó a pH 1 mediante la adición de HCl 1N. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 X 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron. La cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice utilizando 10:1 de éter de petróleo/EtOAc como eluyente proporcionó el compuesto del título (36 g, 99%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.44 (d, J = 1.60 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 8.40, 2.40 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.40 Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 3.83 (s, 1 H).

INTERMEDIARIO 17

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]piridina-1-óxido

15

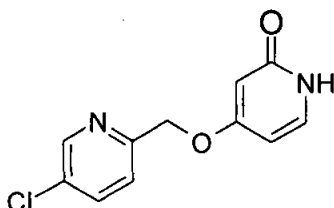


Se añadió sodio (7.5 g, 326 mmoles) a una solución de (5-cloro-2-piridinil)metanol (36 g, 252 mmoles) en THF (400 mL). Después de la adición, la mezcla se agitó a reflujo por 16 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla, se le añadió una solución de 4-nitropiridina *N*-óxido (11.7 g, 84 mmoles) en THF (100 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por otras 4 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió Et_2O y se

126

formó un precipitado. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con Et₂O (3 X). Este sólido se disolvió en CH₂Cl₂ y se filtró. El filtrado se secó (Na₂SO₄) y evaporó para dar el compuesto del título (9.7 g, 49%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.54 (d, *J* = 0.80 Hz, 1 H), 8.09 (m, 2 H), 7.71 (dd, *J* = 8.40, 2.40 Hz, 2 H), 7.39 (dd, *J* = 8.40, 0.40 Hz, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 5.17 (s, 2 H).

Un procedimiento alternativo fue utilizado para una síntesis a mayor escala del compuesto del título. Por lo tanto, una mezcla agitada de (5-cloro-2-piridinil)metanol (15.36 g, 107 mmoles) y 4-nitropiridina 1-óxido (14.99 g, 107 mmoles) en DCM (250 ml) enfriada en un baño de hielo/agua se cargó con cloruro de benciltriethylamonio (0.682 g, 3.00 mmoles), y NaOH 9M (140 mL) gota a gota vía un embudo de adición. La mezcla se agitó por 2.5 horas a temperatura ambiente con monitoreo periódico mediante HPLC. La mezcla de reacción se volvió una solución oscura durante este periodo de tiempo con agitación más fácil. La LC/MS indicó que la reacción estaba completa. Se añadió agua (300 mL) a la reacción y rápidamente se volvió una suspensión oleosa. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo 3 veces más con DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La concentración produjo un sólido de color amarillo claro, el cual se recolectó, se lavó con éter, y se secó durante toda la noche (22.37 g, 88%): ES-LCMS *m/z* 237 (*M*+*H*)⁺.

INTERMEDIARIO 184-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1H)-piridinona

5

El trifluoroanhídrido acético (TFAA) (9.7 g, 46.6 mmoles) se añadió gota a gota a una solución agitada y enfriada (0°C) de 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]piridina-1-óxido (1.1 g, 4.7 mmoles) y Et₃N (1.4 g, 14.0 mmoles) en THF (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, tiempo en el que el análisis por TLC mostró casi el término de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, NaOH 1 N, salmuera, se secaron y se concentraron *in vacuo*. El residuo sólido se trituró con éter para dar el compuesto del título (850 mg, 77%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.11 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 7.96 (d, *J* = 6.00 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 7.60 Hz, 1 H), 5.92 (d, *J* = 4.80 Hz, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H); ES-LCMS *m/z* 237 (*M*+*H*).

Un procedimiento alternativo se utilizó para una síntesis a mayor escala del compuesto del título. Por lo tanto, 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]piridina-1-óxido (25 g, 106 mmoles) y trietilamina (44.2 mL, 317 mmoles) se dejaron agitar en 300 mL de THF mientras se enfriaban en un baño con hielo. Se añadió trifluoroanhídrido acético (224 mL, 1585 mmoles) gota a gota vía un embudo de adición. La mezcla de reacción se dejó agitar

20

por 15 minutos adicionales a temperatura de baño con hielo, y luego se calentó a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. A la siguiente mañana, la LC/MS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se vertió sobre hielo, y la solución

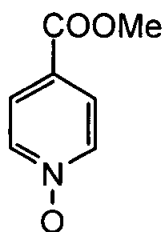
5 resultante se extrajo con DCM (4 X 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, NaOH 1N, solución saturada con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El sólido resultante se purificó vía cromatografía utilizando un gradiente de (0-100% de EtOAC/hexanos durante una procedimiento de 30 minutos), para proveer el

10 compuesto del título como un sólido de color blanco (15 g, 60%).

INTERMEDIARIO 19

Metil isonicotinato N-óxido

15



A isonicotinato de metilo (13.70 g, 100 mmoles) y metiltrioxorhenio (125 mg, 0.5 mmoles) en diclorometano (40 mL) se le añadió

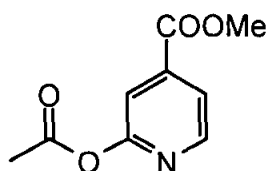
20 gota a gota 30% de peróxido de hidrógeno/agua (20 mL, 200 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Lentamente se añadió dióxido de manganeso (40 mg) y se produjo un burbujeo vigoroso. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua/salmuera

(1:1), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 X). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para proveer el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (15.2 g, 99%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.28 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

INTERMEDIARIO 20

Metil 2-(acetiloxi)-4-piridincarboxilato

10



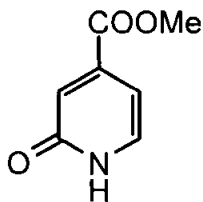
Una mezcla de isonicotinato de metilo *N*-óxido (15.0 g, 97.9 mmoles) y anhídrido acético (150 mL) se calentó a 14°C por 6 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se calentó a 60°C con metanol y carbón activado (Darco G-60) por 15 minutos, luego se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo se trituro con dietil éter. El sólido se filtró para proveer isonicotinato de metil *N*-óxido (4.0 g, 26%) recuperado. El filtrado se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La solución se concentró y purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 2% de metanol:diclorometano, para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (5.0 g, 26%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.56

(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

INTERMEDIARIO 21

5

Metil 2-oxo-1,2-dihidro-4-piridincarboxilato

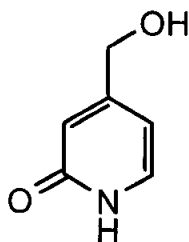


Metil 2-(acetiloxi)-4-piridincarboxilato (5.0 g) y metanol (50 mL)
10 se calentaron a 73°C por 18 horas, luego se concentraron para proveer el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (3.67 g, 94%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.9 (br s, 1H), 7.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.48 (dd, $J = 6.6, 1.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); ES-LCMS m/z 154 ($M+H$) $^+$.

15

INTERMEDIARIO 22

4-(hidroximetil)-2(1H)-piridinona



20

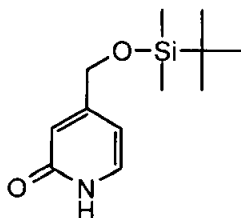
A una suspensión de metil 2-oxo-1,2-dihidro-4-piridincarboxilato (1.37 g, 8.98 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (23 mL) se le añadió gota a

gota hidrobromuro de litio 2 M/tetrahidrofurano (22.5 mL, 45 mmoles), y la mezcla se calentó a 55°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 3.5 horas. El metanol (15 mL) y agua (3 mL) se añadieron cuidadosamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla se concentró y más metanol (10 mL) se añadió cuidadosamente. Después de agitar por 30 minutos, la mezcla se adsorbió sobre gel de sílice y se colocó en la parte superior de una columna de gel de sílice, eluyendo con 0 a 30% de metanol:diclorometano, para obtener el compuesto del título como un sólido de color blancuzco (0.99 g, 88%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.29 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.03 (dd, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 5.9 Hz, 2H).

INTERMEDIARIO 23

4-({[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-2(1H)-piridinona

15



A una suspensión de 4-(hidroximetil)-2(1H)-piridinona (0.98 g, 7.9 mmoles) y DMF (10 mL) se le añadió imidazol (0.64 g, 9.45 mmoles) y cloruro de *ter*-butildimetilsililo (1.25 g, 8.26 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 18 horas. La mezcla se vertió dentro de agua (30 mL), y se agitó por 30 minutos. El sólido

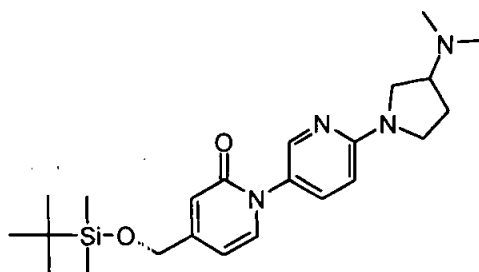
1242

se filtró, se enjuagó con agua, y se seco al aire para proveer 4-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-2(1*H*)-piridinona como un sólido de color blancuzco (1.64 g, 88%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.34 (br s, 1H), 7.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.01 (dd, *J* = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 4.5 (s, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); EI-LCMS *m/z* 241 (*M*+*H*)⁺.

INTERMEDIARIO 24

6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-4-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona

10



Una mezcla de 4-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-2(1*H*)-piridinona (0.1 g, 0.41 mmoles), 1-(5-bromo-2-piridinil)-*N,N*-dimetil-3-pirrolidinamina (0.11 g, 0.41 mmoles), yoduro de cobre (I) (39 mg, 0.21 mmoles), *trans-N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (29 mg, 0.41 mmoles), carbonato de potasio (0.113 g, 0.82 mmoles), y 1,4-dioxano anhidro (3.5 mL) se desgasificó con una corriente de nitrógeno por 5 minutos, se selló, y se calentó a 120°C por 18 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de un lecho de Celite, y el filtrado se lavó con hidróxido de amonio diluido (5%) acuoso (2 X), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y

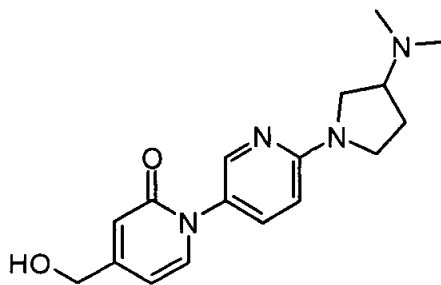
se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con amonio metanólico 2 M en diclorometano 1:19, para producir el compuesto del título como un sólido de color blancuzco (0.124 g, 69%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.0 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.5 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.5 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.68 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 10.0, 8.4 Hz, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); EI-LCMS m/z 429 ($M+H$) $^+$.

10

INTERMEDIARIO 25

6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-4-(hidroximetil)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona

15



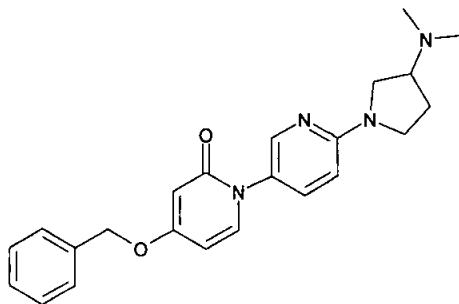
Se añadió ácido trifluoroacético frío/agua (9:1, 2 mL) a 6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-4-({[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (0.12 g), y la mezcla se agitó a 0°C por 3 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se particionó entre diclorometano y una pequeña cantidad de bicarbonato de sodio saturado acuoso. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 X) y los extractos orgánicos combinados se secaron

20

sobre sulfato de sodio y se concentraron para proveer el compuesto del título como un cristal (72 mg, 79%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 6.49 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.16 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 10.0, 7.0 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.9-2.7 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 7H), 1.9-1.7 (m, 1H); EI-LCMS m/z 315 ($M+H$) $^+$.

INTERMEDIARIO 26

10 6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-4-[(fenilmetil)oxi]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona



15

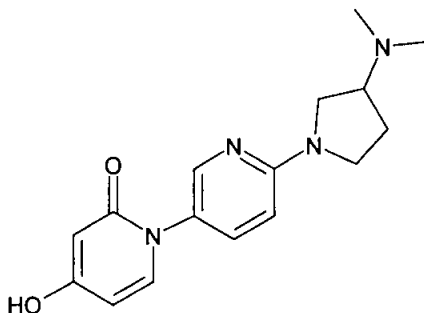
La 4-[(fenilmetil)oxi]-2(1H)-piridinona (2 g, 9.94 mmoles) comercialmente disponible, 1-(5-bromo-2-piridinil)-N,N-dimetil-3-pirrolidinamina (2.69 g, 9.94 mmoles), K_2CO_3 (2.75 g, 19.88 mmoles), y CuI (0.379 g, 1.988 mmoles) se combinaron, seguido por una solución de *trans*-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0.283 g, 1.988 mmoles) en tolueno (12 mL). La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 160°C por 24 horas, luego se enfrió a 25°C y se diluyó con diclorometano/metanol. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró *in vacuo* para

148

producir un sólido. La recristalización a partir del acetato de etilo proveyó el compuesto del título como un sólido de color gris (3.5 g, 90%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 7.96 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 7.52-7.28 (m, 7 H), 6.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 6.22 (dd, $J = 7.7, 2.8$ Hz, 1 H), 6.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 3.78 (dd, $J = 10.2, 7.3$ Hz, 1 H), 3.66 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 3.42 (dt, $J = 10.2, 6.9$ Hz, 1 H), 3.30-3.20 (m, 1 H), 2.98-2.85 (m, 1 H), 2.37-2.23 (m, 1 H), 1.99-1.83 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 391 ($M+H$) $^+$.

INTERMEDIARIO 27

10 6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-4-hidroxi-2H-1,3'-bipiridin-2-ona



15

Una solución de 6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-4-
[(fenilmetil)oxi]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (3.5 g, 8.96 mmoles) en MeOH se trató
con 10% de paladio sobre carbón (0.286 g, 0.269 mmoles), luego se agitó
bajo un balón de hidrógeno por 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a
20 través de Celite, y el filtrado se concentró *in vacuo* para proveer el compuesto
del título como un sólido de color beige (2.35 g, 87%): ^1H NMR (400 MHz,
 $\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 7.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1 H), 7.39
(d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 9.0$, 1 H), 6.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.79 (dd, J

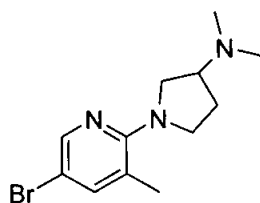
146

= 10.3, 7.3 Hz, 1 H), 3.67 (br t, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 3.42 (dt, $J = 10.2, 7.1$ Hz, 1 H), 3.32-3.24 (m, 1 H), 3.08-2.96 (m, 1 H), 2.38 (s, 6 H), 2.36-2.26 (m, 1 H), 2.00-1.87 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 301 ($M+H$)⁺.

5

INTERMEDIARIO 28

1-(5-bromo-3-metil-2-piridinil)-N,N-dimetil-3-pirrolidinamina



10

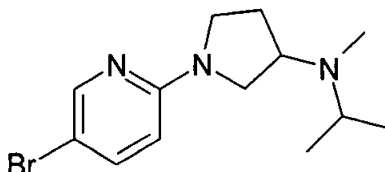
A un matraz de fondo redondo de 250 mL se le cargó 5-bromo-2-fluoro-3-metil piridina (3 g, 15.79 mmoles), N,N-dimetil pirrolidina (4.51 g, 39.5 mmoles) en acetonitrilo (125 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La reacción se diluyó con 250 mL de acetato de etilo, y luego se lavó con carbonato de sodio acuoso 1N (2 X). La

15 capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron. El producto crudo se precipitó durante la concentración, y se lavó con 5% de metanol en diclorometano, para dar el compuesto del título (1.5 g, 30%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.62

20 – 3.49 (m, 4 H) 2.74 (t, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 2.27 (s, 6H), 2.15 (s, 3 H), 2.06 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H).

INTERMEDIARIO 29**1-(5-bromo-2-piridinil)-N-metil-N-(1-metiletil)-3-pirrolidinamina**

5

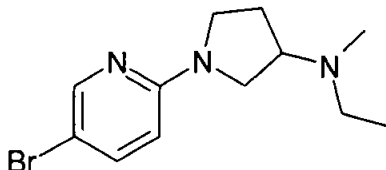


1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil metansulfonato (200 mg, 0.623 mmoles) se disolvió en acetonitrilo anhidro (5 mL, 0.125 M) y se trató con exceso de *N*-metil-2-propanamina (3 ml), luego la vasija de reacción se selló. La reacción se calentó a 100°C, y se dejó agitar por 15 horas. Después de enfriar a 25°C, el
10 solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (127 mg, 68%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.03 (d, *J* = 0.64 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J* = 9.03, 2.58 Hz, 1 H), 6.43 (dd, *J* = 9.03 Hz, 0.64 Hz, 1 H), 3.65-3.76 (m, 2 H), 3.45-3.61 (m, 2 H), 3.03-3.17 (m, 3 H), 2.18-2.41 (m, 3 H), 1.81-1.93 (m, 1 H), 1.03-1.08 (d, 6 H).

15

INTERMEDIARIO 30**1-(5-bromo-2-piridinil)-N-etil-N-metil-3-pirrolidinamina**

20



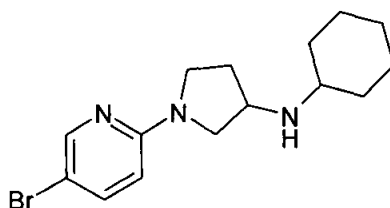
1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil metansulfonato (200 mg, 0.623 mmoles) se disolvió en acetonitrilo anhidro (5 mL, 0.125M), luego se trató con exceso de *N*-metiletanamina (3 mL). La vasija de reacción se selló, luego se calentó

a 100°C y se agitó por 15 horas. Después de enfriar a 25°C, el solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (162 mg, 88%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.15 (s, 1 H), 7.48 (dd, $J = 8.96, 2.50$ Hz, 1 H), 6.24 (d, $J = 8.96$ Hz, 1 H), 3.71-3.76 (m, 2 H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2 H), 2.55 (br. s., 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.23-2.28 (m, 1 H), 1.08-1.11 (d, 3 H).

INTERMEDIARIO 31

1-(5-bromo-2-piridinil)-N-ciclohexil-3-pirrolidinamina

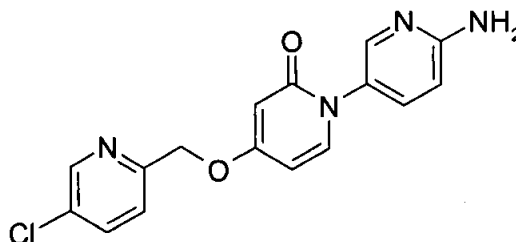
10



Una mezcla de 1-(5-bromo-2-piridinil)-N-ciclohexil-3-pirrolidinamina (500 mg, 1.557 mmoles) y ciclohexilamina (154 mg, 1.557 mmoles) en una vasiija de reacción sellada se calentó a 120°C, y se dejó agitar durante toda la noche. La mezcla de reacción cruda se concentró *in vacuo*, luego se purificó mediante cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (195 mg, 39%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.07 (dd, $J = 2.28, 0.42$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J = 8.98, 2.57$ Hz, 1 H), 6.37-6.39 (m, 1 H), 3.38-3.54 (m, 2 H), 3.23-3.34 (m, 3H), 3.13-3.16 (m, 1 H), 2.97-3.04 (m, 1 H), 2.37-2.45 (m, 1 H) 2.02-2.11 (m, 1 H) 21.46-1.87 (m, 6 H), 0.90-1.27 (m, 5 H); ES-LCMS m/z 325 ($M+H$) $^+$.

INTERMEDIARIO 32**4-[[5-cloro-2-piridinil]metil]oxi}-6'-(amino)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona**

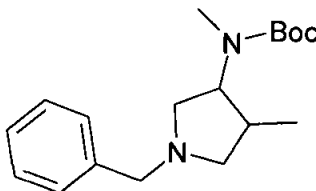
5



A una solución de 4-[[5-cloro-2-piridinil]metil]oxi}-2(1H)-piridinona (9 g, 38 mmoles) en DMF anhidro (250 mL) se le añadió 2-amino-5-iodo piridina (9.18 g, 41.7 mmoles), CuI (1.5 g, 7.56 mmoles), K₂CO₃ (15.7 g, 114 mmoles), y 8-hidroxiquinolina (0.9 g, 7.2 mmoles), y la mezcla se calentó a 120°C por 12 horas. Después de que la LC-MS mostró que el material inicial se había consumido, el solvente se removió *in vacuo* para producir el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (EA/PE = 3:1, a EA a DCM/MeOH = 10:1, a MeOH) para producir 4-[[5-cloro-2-piridinil]metil]oxi}-6'-(amino)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (8.0 g, 71.9%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.51 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 7.83- 7.87 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 7.45 (d, *J* = 7.60 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.24 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 2.80 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H).

70~80°C durante toda la noche. La solución de reacción se concentró a alto vacío para producir ácido 1-bencil-4-metilpirrolidina-3-carboxílico crudo (45 g, 100%) como semi-sólido. A una solución de este ácido crudo (45 g, 167 mmoles) y Et₃N (45 g, 440 mmoles) en tolueno (600 mL) se le añadió DPPA
5 (58 g, 211 mmoles) y 2-metilpropan-2-ol (40 g, 352 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (1 L) y agua (500 mL). La capa orgánica se separó y se concentró para producir el residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 10:1) para producir 1-bencil-3-(*ter*-
10 butiloxicarbonilamino)-4-metilpirrolidina como un sólido de color blanco (12 g, 23.5%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.1 (d, 3H), 1.4-1.5 (s, 9H), 1.8-2.1 (m, 2H), 2.6-2.7 (d, 2H), 2.9-3.1 (m, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.8 (b, 1H), 4.8 (b, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H); LCMS *m/z* 291 (*M*+H)⁺.

15

INTERMEDIARIO 36**1-bencil-3-(N-metil-*ter*-butiloxicarbonilamino)-4-metilpirrolidina**

20

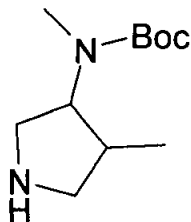
A una solución de 1-bencil-3-(*ter*-butiloxicarbonilamino)-4-metilpirrolidina (2 g, 6.89 mmoles) en THF anhidro (50 mL) se le añadió LAH (0.4 g, 10.33 mmoles) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 3 horas. La TLC mostró que la reacción

estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua (0.4 mL), luego NaOH acuoso (15%, 0.6 mL), luego agua (1.2 mL). La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se enfrió a 0°C antes de añadir Boc₂O (1.8 g, 8.26 mmoles). Después la solución de reacción se agitó a temperatura por 3 horas adicionales, el solvente se removió *in vacuo*, y el residuo se diluyó con NaOH acuoso (2M, 20 mL) y CH₂Cl₂ (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 10:1) para producir 1-bencil-3-(N-metil-*ter*-butiloxicarbonilamino)-4-metilpirrolidina como un aceite incoloro (1.6 g, 76%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.0 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 3H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.6 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H); LCMS *m/z* 304 (*M+H*)⁺.

15

INTERMEDIARIO 37

3-(N-metil-*ter*-butiloxicarbonilamino)-4-metilpirrolidina



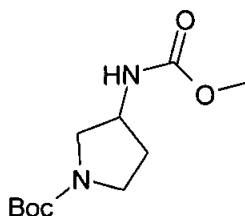
20

Una mezcla de 1-bencil-3-(N-metil-*ter*-butiloxicarbonilamino)-4-metilpirrolidina (0.5 g, 1.64 mmoles) y Pd(OH)₂/C (0.1 g) en EtOH (10 mL) se agitó bajo H₂ (2.1 kg/cm²) por 5 horas. Después de que la TLC mostró que la

reacción estaba completa, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró *in vacuo* para producir 3-(N-metil-*ter*-butiloxicarbonilamino)-4-metilpirrolidina como aceite incoloro (0.3 g, 80%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.0 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.1 (m, 3H), 2.6 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 4H), 3.1 (m, 1H), 4.2 (b, 1H).

INTERMEDIARIO 38

1-(*ter*-butiloxicarbonil)-3-(metoxycarbonilamino)pirrolidina

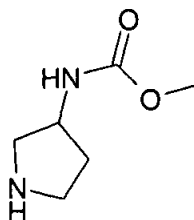


10

A una mezcla de 1-(*ter*-butiloxicarbonil)-3-aminopirrolidina (650 mg, 3.49 mmoles) y Et_3N (1.06 g, 10.47 mmoles) en DCM seco (10 mL) se le añadió cloroformato de metilo (461 mg, 4.89 mmoles) gota a gota. Después de ser agitada a temperatura ambiente por 2 horas, la mezcla se diluyó con 50 mL de DCM. La mezcla se lavó con H_2O (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO_4 , y se concentró para producir 1-(*ter*-butiloxicarbonil)-3-(metoxycarbonilamino)pirrolidina (630 mg, rendimiento del 74.0%), el cual se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional: ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 4.08 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 1.75- 1.83 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

20

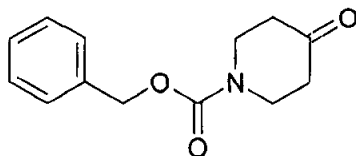
HJ

INTERMEDIARIO 39**3-(metoxycarbonilamino)pirrolidina**

5

Una solución de 1-(*ter*-butiloxicarbonil)-3-(metoxycarbonilamino)pirrolidina (630 mg, 2.57 mmoles) en HCl/MeOH (4N, 2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de que la TLC mostró que le material inicial estaba completamente consumido, el solvente se removió para producir 3-(metoxycarbonilamino)pirrolidina (380 mg, 100%), la cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional: ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 4.19-4.25 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43-3.45 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 1H), 2.21-2.30 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H).

15

INTERMEDIARIO 40**1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-ona**

20

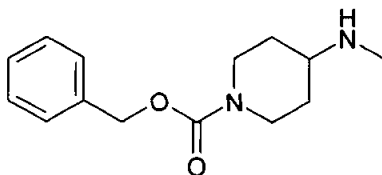
A una solución de HCl/MeOH 4 N (100 mL) se le añadió 1-(*ter*-butiloxicarbonil)piperidin-4-ona (10 g, 50.22 mmoles) a 0°C, y la mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida para producir clorhidrato de piperidin-4-ona (6.78 g, 100%) crudo, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. A una solución de clorhidrato de piperidin-4-ona (6.78 g, 50.22 mmoles) y K_2CO_3 (18.02 g, 130.57 mmoles) en 1,4-dioxano (60 mL) y agua (60 mL) se le añadió cloroformato de bencilo (9.39 g, 55.24 mmoles) gota a gota a 0°. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas, tiempo en el que el análisis por TLC mostró el término de la reacción. La mezcla de reacción se concentró entonces bajo presión reducida, y el residuo se extrajo con EtOAc (3 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron para producir 1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-ona (11.7 g, 99%): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.30-7.382 (m, 5 H), 5.170 (s, 2 H), 3.79-3.81 (m, 3 H), 2.45 (s, 2H).

15

INTERMEDIARIO 41

1-(benciloxicarbonil)-4-metilaminopiperidina



20

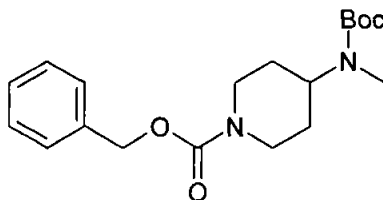
A una suspensión de 1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-ona (4 g, 17.16 mmoles), clorhidrato de metanamina (1.95 g, 18.88 mmoles) y borohidruro de triacetoxi sódico (5.09 g, 24.02 mmoles) en DCE (46 mL) se le

añadió HOAc (0.8 mL, 12.7 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se trató con NaHCO₃ saturado acuoso (50 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 40 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró *in vacuo* para producir 1-(benciloxycarbonil)-4-metilaminopiperidina cruda (4 g, 100%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31-7.35 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.22-1.39 (m, 2H).

10

INTERMEDIARIO 42

1-(benciloxycarbonil)-4-(N-metil-*ter*-butiloxycarbonilamino)piperidina



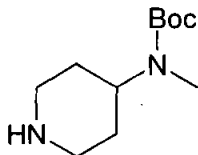
15

A una solución de 1-(benciloxycarbonil)-4-metilaminopiperidina (0.5 g, 2.01 mmoles) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (483.39 mg, 2.21 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL) se le añadió NEt₃ (611.25 mg, 6.04 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para producir el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna, para producir 1-(benciloxycarbonil)-4-(N-metil-*ter*-butiloxycarbonilamino)piperidina (0.7 g, 51%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.25-7.30 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.48 (s, 9H).

20

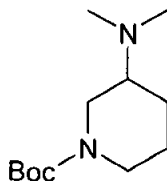
INTERMEDIARIO 43**4-(N-metil-*ter*-butiloxicarbonilamino)piperidina**

5



A una solución de 1-(benciloxicarbonil)-4-(N-metil-*ter*-butiloxicarbonilamino)piperidina (0.35 g, 1 mmoles) en MeOH anhidro (20 mL) se le añadió Pd(OH)₂ (14.11 mg, 0.1 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas bajo H₂. Después de que la TLC mostró que el material inicial se había consumido, el solvente se filtró a través de gel de sílice, y el solvente filtrado se removió *in vacuo* para producir 4-(N-metil-*ter*-butiloxicarbonilamino)piperidina cruda (0.2 g, 60%), la cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.08 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (t, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.50-1.57 (m, 3H), 1.39 (s, 9H).

20

INTERMEDIARIO 44**1-(*ter*-butiloxicarbonil)-3-dimetilaminopiperidina**

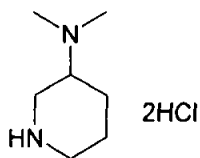
A una suspensión de 1-(*ter*-butiloxicarbonil)piperidin-3-ona (2 g,

10.04 mmoles), clorhidrato de metanamina (497 mg, 11.04 mmoles), y borohidruro de triacetoxi sódico (2.98 g, 14.06 mmoles) en DCE (23 mL) se le añadió HOAc (0.4 mL, 7 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se trató con NaHCO_3 acuoso saturado (30 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X 30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y concentró *in vacuo* para producir 1-(*ter*-butiloxicarbonil)-3-dimetilaminopiperidina cruda (2 g, 88%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.01-4.23 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.00-3.04 (m, 1H), 3.62-2.74 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.72-1.83 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.34-1.45 (m, 2H).

10

INTERMEDIARIO 45

Diclorhidrato de 3-dimetilaminopiperidina



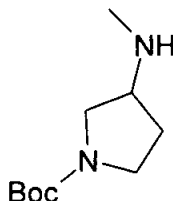
15

A una solución de HCl/MeOH (4N, 50 mL) se le añadió 1-(*ter*-butiloxicarbonil)-3-dimetilaminopiperidina (1 g, 4.38 mmoles) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 0.5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para producir diclorhidrato de 3-dimetilaminopiperidina cruda (1 g, 100%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.91 (s, 1H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 6H), 3.00 (m, 2H), 1.98-2.04 (m, 2H), 1.72-1.81 (m, 2H).

20

INTERMEDIARIO 46**1-(*ter*-butiloxicarbonil)-3-metilaminopirrolidina**

5



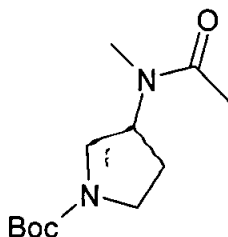
A una solución de 1-(*ter*-butiloxicarbonil)pirrolidin-3-ona (74 g, 0.4 moles) en MeOH (450 mL) se le añadió una solución alcohólica de MeNH₂ (137.8 g, 1.2 moles) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Luego, se añadió NaBH₄ (15.2 g, 0.4 moles), y esta

10 mezcla se agitó a temperatura ambiente por otra 1 hora, luego se concentró bajo presión reducida para producir el residuo. Este residuo se particionó entre CH₂Cl₂ (3 X 500 mL) y agua (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y evaporaron para producir 1-(*ter*-butiloxicarbonil)-3-metilaminopirrolidina (74 g, 92.5%), la cual se utilizó en el siguiente paso sin

15 purificación adicional: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.54 (m, 4 H), 3.29 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.20 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H).

INTERMEDIARIO 47**1-(*ter*-butiloxicarbonil)-3-(*N*-metilacetamido)pirrolidina**

20

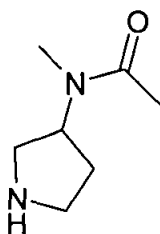


- A una solución enfriada (0°C) de 1-(*ter*-butiloxycarbonil)-3-metilaminopirrolidina (74 g, 0.37 moles) en CH₂Cl₂ (500 mL) se le añadió Et₃N (74.7 g, 0.74 moles) y cloruro de acetilo (43.6 g, 0.56 moles). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas.
- 5 La mezcla de reacción se diluyó entonces con H₂O (200 mL), y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc, luego con EtOAc/CH₃OH (10:1), para producir 1-(*ter*-butiloxycarbonil)-3-(N-metilacetamido)pirrolidina (45 g, 51%): ¹H NMR (400
- 10 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 3.53 (dd, *J* = 10.8 Hz, 2 H), 3.33 (m, 2 H), 2.87 (d, *J* = 12.4 Hz, 3 H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.86 (m 1H), 1.46 (s, 9H).

INTERMEDIARIO 48

3-(N-metilacetamido)pirrolidina

15



- A una solución de 1-(*ter*-butiloxycarbonil)-3-(N-metilacetamido)pirrolidina (6.1 g, 24.8 mmoles) en MeOH (20 mL) se le añadió HCl/MeOH (4M, 20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se removió *in vacuo* para producir el producto crudo (4.1 g, 93%), el cual se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional: ¹H
- 20

NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 4.57 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.41 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.23 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.33 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H).

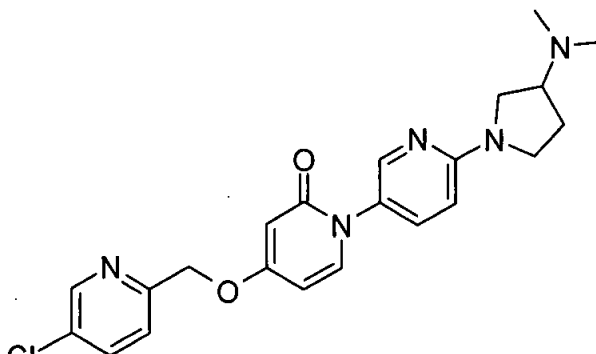
5

II. Preparación de los compuestos de la invención

EJEMPLO 1

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona

10



15

Una mezcla de 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1H)-piridinona (aproximadamente 200 mg, 0.8 mmoles), 1-(5-bromo-2-piridinil)-N,N-dimetil-3-pirrolidinamina (aproximadamente 229 mg, 0.8 mmoles), *trans*-ciclohexan-1,2-diamina (96 mg, 0.8 mmoles), CuI (161 mg, 0.8 mmoles) y K₂CO₃ (350 mg, 2.5 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se desgaseificó varias veces y se sometió a reflujo con argón. Esta mezcla se calentó a 130°C por 15 horas, tiempo en el cual en análisis TLC mostró el término de la reacción. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa

20

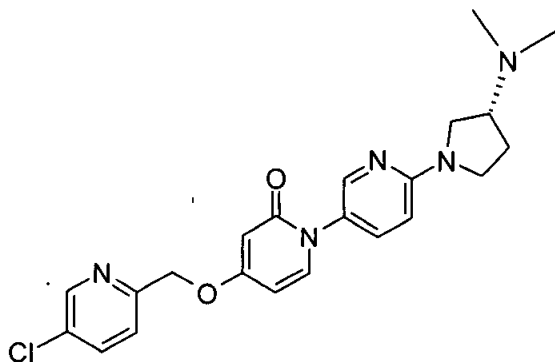
(eluyendo con MeCN/agua con 0.1% de $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$) para producir el compuesto del título (35 mg, 10%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.53 (d, $J = 2.00$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 2.40$ Hz, 1 H), 7.68 (dd, $J = 8.40, 2.40$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J = 9.20, 2.40$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.40$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 7.60$ Hz, 1 H) 6.36 (d, $J = 9.20$ Hz, 1 H), 6.04 (dd, $J = 7.60, 2.40$ Hz, 1 H), 5.97 (d, $J = 2.00$ Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.76 (t, $J = 8.80$ Hz, 1 H), 3.63 (t, $J = 8.80$ Hz, 1 H), 3.39 (q, $J = 7.20$ Hz, 1 H), 3.26 (t, $J = 8.80$ Hz, 1 H), 2.75-2.90 (m, 1 H), 2.30 (s, 6 H), 2.18-2.28 (m, 1 H), 1.88-1.95 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 426 ($M+H$) $^+$.

10

EJEMPLO 2

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[(3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona

15



4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona

(100 mg, 0.3 mmoles), (3R)-N,N-dimetil-3-pirrolidinamina (40 mg, 0.346 mmoles), y K_2CO_3 (120 mg, 0.9 mmoles) se disolvieron en DMF (2 mL), y la mezcla se agitó a 110°C por 18 horas. Después la LCMS mostró que el material inicial se había consumido, el solvente se removió *in vacuo* para

164

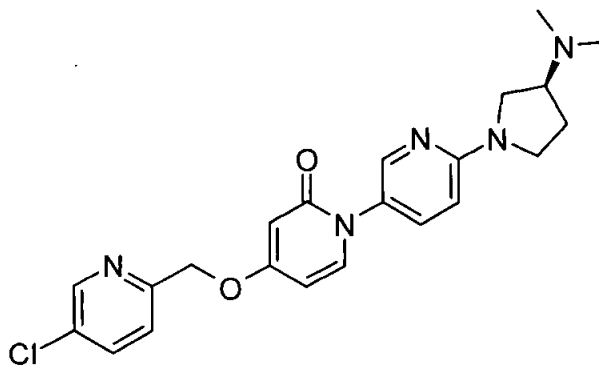
producir el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC para producir 4-
 {[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'--[(3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-
 biperidin-2-ona (24.42 mg, 19.1%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 8.48
 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.40$ Hz, 2.40 Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.40$ Hz,
 5 1H), 7.49 (d, $J = 8.40$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 7.60$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 7.60$ Hz,
 1H), 6.23 (dd, $J = 7.60$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.94-3.99
 (m, 2H), 3.47-3.66 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.45-2.60 (m, 1H),
 2.20-2.35 (m, 1H); LCMS m/z 426 ($M+H$) $^+$.

10

EJEMPLO 3

4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'--[(3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-
2H-1,3'-biperidin-2-ona

15



4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'--(fluoro)-2H-1,3'-biperidin-2-ona
 20 (100 mg, 0.3 mmoles), (3S)-N,N-dimetil-3-pirrolidinamina (40 mg, 0.346
 mmoles), y K_2CO_3 (120 mg, 0.9 mmoles) se disolvieron en DMF (2 mL), y la
 mezcla se agitó a 110°C por 18 horas. Después la LCMS mostró que el
 material inicial se había consumido, el solvente se removió *in vacuo* para

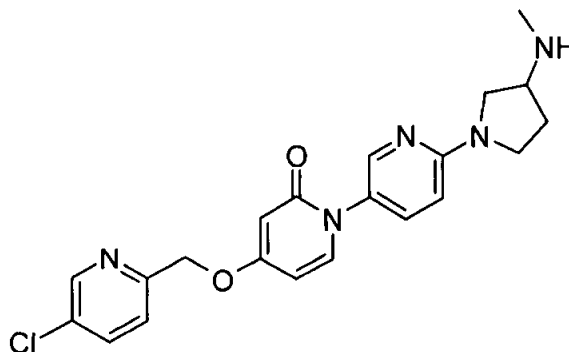
producir el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC para producir 4-
 {[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'--[(3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-
 bipiridin-2-ona (4.85 mg, 3.78%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 8.49
 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.40$ Hz, 2.40 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.80$
 5 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.40$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 7.60$ Hz, 1 H), 6.64 (d,
 $J = 9.20$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 7.60$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.15 (s, 2H),
 3.93-3.96 (m, 2H), 3.21-3.22 (m, 2H), 3.20-3.21 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.45-
 2.60 (m, 1H), 2.20-2.35 (m, 1H); LCMS m/z 426 ($M+H$) $^+$.

10

EJEMPLO 4

**4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'--[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-
 bipiridin-2-ona**

15

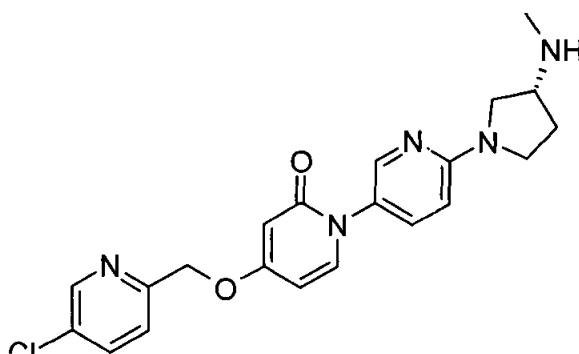


Una mezcla de 4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-2(1H)-piridinona
 20 (aproximadamente 200 mg, 0.8 mmoles), 1-(5-bromo-2-piridinil)-N-metil-3-
 pirrolidinamina (aproximadamente 217 mg, 0.8 mmoles), *trans*-ciclohexan-1,2-
 diamina (96 mg, 0.8 mmoles), CuI (161 mg, 0.8 mmoles) y K_2CO_3 (350 mg, 2.5
 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se desgasificó varias veces, y luego se

sometieron a reflujo con argón. Esta mezcla se calentó a 130°C por 15 horas, tiempo en el que el análisis por TLC mostró el término de la reacción. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyendo con MeCN/agua con 0.1% de NH₃-H₂O) para producir el compuesto blanco (60 mg, 18%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.59 (s, 1 H), 8.14 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 7.89 (m, 2 H), 7.58 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 8.00 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J* = 9.60 Hz, 1 H), 6.32 (dd, *J* = 7.60, 2.40 Hz, 1 H), 6.07 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 3.68-4.08 (m, 5 H), 2.80 (s, 3 H), 2.52-2.62 (m, 1 H), 2.32-2.41 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 412 (*M*+*H*)⁺.

EJEMPLO 5

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[(3R)-3-(metilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona



15

20

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (50 mg, 0.15 mmoles), (3R)-N-metil-3-pirrolidinamina (16.6 mg, 0.16 mmoles), y K₂CO₃ (41.6 mg, 0.30 mmoles) se disolvieron en DMF (2 mL), y la mezcla se

agitó a 110°C por 18 horas. Después la LCMS mostró que el material inicial se consumió, el solvente se removió *in vacuo* para producir el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC para producir 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[(3R)-3-(metilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (12.09 mg, 20%):

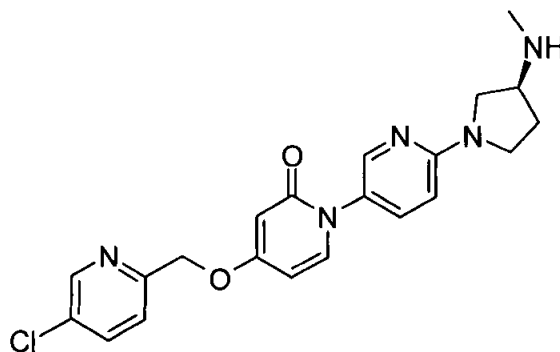
5 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 2.00 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.80, 1H), 6.32 (dd, *J* = 7.60, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.99-4.00 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 2H), 3.62-3.64 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 1H); LCMS *m/z*
10 411 (*M*+*H*)⁺.

EJEMPLO 6

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[(3S)-3-(metilamino)-1-pirrolidinil]-2H-

1,3'-bipiridin-2-ona

15



20

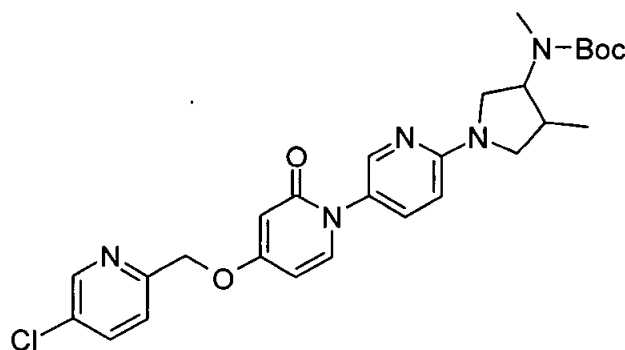
4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (50 mg, 0.15 mmoles), (3S)-N-metil-3-pirrolidinamina (16.6 mg, 0.16 mmoles), y K₂CO₃ (41.6 mg, 0.30 mmoles) se disolvió en DMF (2 mL), y la mezcla se agitó a 110°C por 18 horas. Después la LCMS mostró que el material inicial

se había consumido, el solvente se removió *in vacuo* para producir el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC para producir 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[(3S)-3-(metilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (17.5 mg, 31%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 2.00$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.00$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.60$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.40$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.80$, 1H), 6.32 (dd, $J = 7.60$, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.99-4.00 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 2H), 3.62-3.64 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 1H); LCMS m/z 411 ($M+H$) $^+$.

10

EJEMPLO 7

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(N-metil-*ter*-butiloxycarbonilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona



15

20

Una mezcla de 3-(N-metil-*ter*-butiloxycarbonilamino)-4-metilpirrolidina (0.2 g, 0.9 mmoles), 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (0.2 g, 0.6 mmoles), y K_2CO_3 (0.17 g, 1.2 mmoles) en DMF seco (3 mL) se agitó a 110°C durante toda la noche. Después la LCMS

mostró que la reacción había terminado, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para producir una cantidad de muestra del compuesto 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(N-metil-*ter*-butiloxicarbonilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona como un

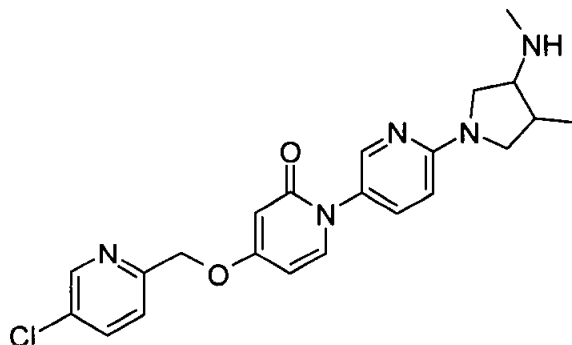
5 aceite de color café (40 mg, 12.7%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 1.1 (b, 1H), 1.4 (s, 9H), 2.8 (s, 3H), 1.98 (m, 5H), 3.4 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 6.1 (s, 1H), 6.4 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.6 (s, 1H); LCMS m/z 526 ($M+H$) $^+$.

10

EJEMPLO 8

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(N-metilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona

15



4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(N-metil-*ter*-

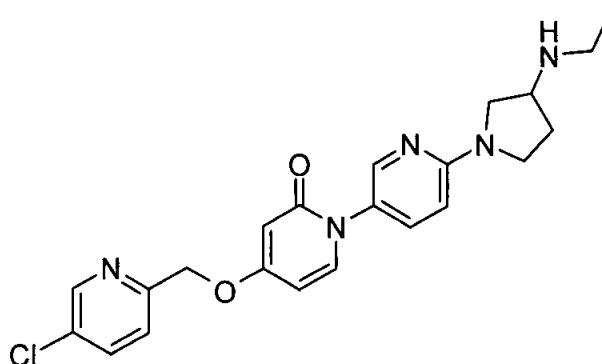
butiloxicarbonilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona (40 mg,

20 0.076 mmoles) se disolvió en una solución de TFA en CH_2Cl_2 (20%, 5 mL) a 0°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de que LCMS mostró que la reacción estaba completa, la solución de reacción se concentró *in vacuo* para producir 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(N-

metilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona (10 mg, 31%) como un aceite de color café: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 1.2 (d, 3H), 2.6 (m, 1H), 2.7 (s, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 6.3 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H); LCMS m/z 426 ($M+H$) $^+$.

EJEMPLO 9

4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(etilamino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona



15

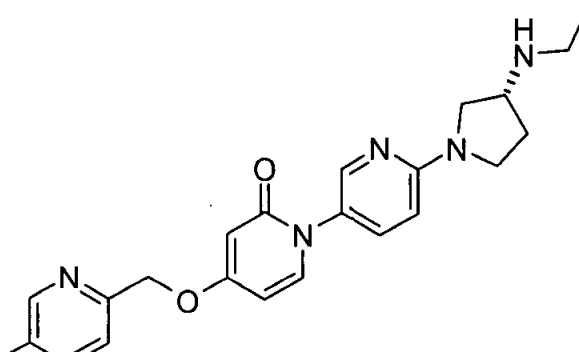
Una mezcla de 4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-2(1*H*)-piridinona (aproximadamente 200 mg, 0.8 mmoles), 1-(5-bromo-2-piridinil)-*N*-etil-3-pirrolidinamina (aproximadamente 228 mg, 0.8 mmoles), *trans*-ciclohexan-1,2-diamina (96 mg, 0.8 mmoles), CuI (161 mg, 0.8 mmoles) y K_2CO_3 (350 mg, 2.5 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se desgasificó varias veces y se sometió a reflujo con argón. Esta mezcla se calentó a 130°C por 15 horas, tiempo en el que el análisis por TLC mostró el término de la reacción. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC

preparativa (eluyendo con MeCN/agua con 0.1% de NH₃-H₂O) para producir el compuesto del título (65 mg, 19%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.55 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 2.80 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J* = 8.40, 2.40 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 7.49 (dd, *J* = 9.20, 2.40 Hz, 2 H), 6.54 (d, *J* = 9.20 Hz, 1 H), 6.27 (dd, *J* = 7.60, 2.80 Hz, 1 H), 6.04 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 3.25-3.75 (m, 5 H), 2.66-2.72 (m, 2 H), 2.20-2.29 (m, 1 H), 1.85-1.92 (m, 1 H), 1.15 (t, *J* = 7.60 Hz, 3 H); ES-LCMS *m/z* 426 (*M*+H)⁺.

EJEMPLO 10

10 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[(3R)-3-(etilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona

15



Una mezcla de 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1*H*)-piridinona (88 mg, 0.370 mmoles), (3*R*)-1-(5-bromo-2-piridinil)-*N*-etil-3-pirrolidinamina (100 mg, 0.370 mmoles), K₂CO₃ (102 mg, 0.740 mmoles), NaI (111 mg, 0.740 mmoles), CuI (28.2 mg, 0.148 mmoles), y *trans*-*N,N'*-dimetilaminociclohexano (21.1 mg, 0.148 mmoles) en 1,4-dioxano (2.5 mL) se desgasificó bajo N₂ por 10 minutos. La reacción se selló, luego se colocó en un baño a 155°C y se

agitó por 15 horas. La LCMS indicó 80% de conversión. La reacción se enfrió a 25°C luego se vertió en EtOAc y 10% de Na₂CO₃ acuoso. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 X), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron in vacuo hasta un sólido de color café claro. Se purificaron sobre una fase reversa Agilent utilizando gradiente de CH₃CN/agua (p/0.5% de TFA) (10:90 a 100:0) durante 12 minutos; hv= 220 nm) para producir el producto como una sal TFA. El residuo se diluyó con EtOAc y 1N NaOH y se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (58 mg, rendimiento del 36%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.57 (br s, 1 H), 8.04 (br s, 1 H), 7.72 (amplio dt, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.47 (amplio dt, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.42 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.21 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.4 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.07 (amplio dt, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1 H), 6.0 (br s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.73 (dd, *J* = 10.2, 6.0 Hz, 1 H), 3.68-3.58 (m, 1 H), 3.55-3.42 (m, 2 H), 3.30 (dd, *J* = 10.0, 5.3 Hz, 1 H), 2.73 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.30-2.20 (m, 1 H), 1.96-1.85 (m, 1 H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H); ES-LCMS *m/z* 426 (*M*+*H*)⁺.

Un procedimiento alternativo se utilizó para una síntesis a gran escala del compuesto del título. Por lo tanto, una mezcla de 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1*H*)-piridinona (31.4 g, 133 mmoles), (3*R*)-1-(5-bromo-2-piridinil)-*N*-etil-3-pirrolidinamina (39.4 g, 146 mmoles), (1*S*,2*S*)-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (9.44 g, 66.3 mmoles), yoduro de cobre (I) (12.63 g,

66.3 mmoles), carbonato de potasio (36.7 g, 265 mmoles) y yoduro de sodio (0.994 g, 6.63 mmoles) en tolueno (700 ml) se purgó con nitrógeno por 15 minutos y luego se calentó a reflujo por 3 horas. La HPLC mostró ~95% de terminación con ~1% de análogo de 4-yodo. A esto se le añadió 1 equivalente (13 g) de CuCl y 3 equivalentes (29 g) de KCl, y la mezcla se calentó a reflujo por 1 hora. La reacción se dejó agitar a RT durante toda la noche. La reacción se diluyó con DCM (700 mL), 2% de hidróxido de amonio acuoso (500 mL) y se agitó por 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite, se enjuagó con DCM y las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con 2% de hidróxido de amonio acuoso (4 X 500 mL), se trataron con sulfato de magnesio y darco, se filtraron a través de Celite y se concentraron a 40°C hasta ~600 mL. La mezcla se agitó hasta que el lodo se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró, se enjuagó con tolueno, y se secó para producir el producto deseado como un sólido de color beige claro (39.2 g, 69%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.54 (d, $J = 2.36$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 2.57$ Hz, 1 H), 7.69 (dd, $J = 8.32, 2.47$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J = 8.94, 2.67$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 8.32$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 7.61$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J = 8.94$ Hz, 1 H), 6.04 (dd, $J = 7.61, 2.67$ Hz, 1 H), 5.98 (d, $J = 2.67$ Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.69 (dd, $J = 10.28, 6.27$ Hz, 1 H), 3.59 (ddd, $J = 9.87, 7.96, 5.70$ Hz, 1 H), 3.39 - 3.51 (m, 2 H), 3.25 (dd, $J = 10.28, 5.45$ Hz, 1 H), 2.69 (q, $J = 7.13$ Hz, 2 H), 2.21 (dd, $J = 12.74, 7.19$ Hz, 1 H), 1.80 - 1.91 (m, 1 H), 1.11 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H); MS m/z 426 ($M+H$) $^+$; HPLC pico RT = 1.74 minutos. El filtrado se concentró, se añadió acetato de etilo (200 mL), y la mezcla se agitó por 1

5 4-[[5-cloro-2-piridinil]metil]oxi}-6'-[(3S)-3-(etilamino)-1-pirrolidini]-2H-
1,3'-bipiridin-2-ona



Una mezcla de 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1*H*)-piridinona (88 mg, 0.370 mmoles), (3*S*)-1-(5-bromo-2-piridinil)-*N*-etil-3-pirrolidinamina (100 mg, 0.370 mmoles), K₂CO₃ (102 mg, 0.740 mmoles), NaI (111 mg, 0.740 mmoles), CuI (28.2 mg, 0.148 mmoles), y trans-*N,N*-dimetilaminociclohexano (21.06 mg, 0.148 mmoles) en 1,4-dioxano (2.5 mL) se desgasificó bajo N₂ por 10 minutos. La reacción se selló, luego se colocó en un baño a 155°C y se agitó por 15 horas. La LCMS indicó 50-60% de conversión con significativo (3*S*)-*N*-etil-1-(5-iodo-2-piridinil)-3-pirrolidinamina presente. Se añadieron CuI (28.2 mg, 0.148 mmoles) adicional y trans-*N,N*-dimetilaminociclohexano (21.1 mg, 0.148 mmoles), luego se desgasificó y se calentó a 155°C por 8 horas. La LCMS indicó 70% de conversión. La reacción se enfrió a 25°C luego se vertió en EtOAc y 10% de Na₂CO₃ acuoso. Las capas se separaron y se extrajeron

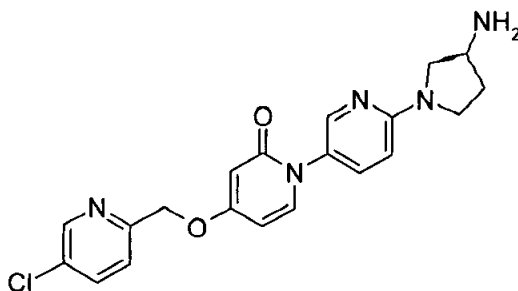
las capas acuosas con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 X), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron *in vacuo* hasta un sólido de color café claro. Purificado sobre fase reversa de Agilent utilizando un gradiente de CH_3CN /agua (p/0.5% de TFA) (10:90 a 100:0) durante 12 minutos; $h\nu = 220 \text{ nm}$) para producir el producto como una sal de TFA. El residuo se diluyó con EtOAc y 1N NaOH y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para producir 36 mg (rendimiento del 22%) del compuesto del título como un sólido de color blanco: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.57 (br s, 1 H), 8.04 (br s, 1 H), 7.72 (amplio dt, $J = 8.4, 2.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.47 (amplio dt, $J = 9.0, 2.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.42 (br d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.21 (br d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H), 6.4 (br d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 6.07 (amplio dt, $J = 7.6, 2.7 \text{ Hz}$, 1 H), 6.0 (br s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.73 (dd, $J = 10.2, 6.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.68-3.58 (m, 1 H), 3.55-3.42 (m, 2 H), 3.30 (dd, $J = 10.0, 5.3 \text{ Hz}$, 1 H), 2.73 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H), 2.30-2.20 (m, 1 H), 1.96-1.85 (m, 1 H), 1.15 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H); ES-LCMS m/z 426 ($M+H$) $^+$.

EJEMPLO 12

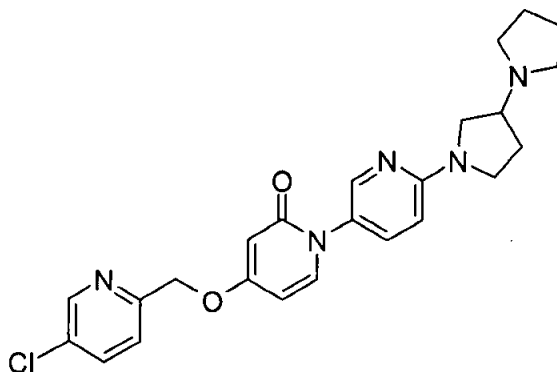
4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(amino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-

20

bipiridin-2-ona



Una mezcla de 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1*H*)-piridinona (aproximadamente 200 mg, 0.8 mmoles), 1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinamina (aproximadamente 205 mg, 0.8 mmoles), *trans*-ciclohexan-1,2-diamina (96 mg, 0.8 mmoles), CuI (161 mg, 0.8 mmoles) y K₂CO₃ (350 mg, 2.5 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se desgasificó varias veces y se sometió a reflujo con argón. Esta mezcla se calentó a 130°C por 15 horas, tiempo en el que el análisis por TLC mostró el término de la reacción. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyendo con MeCN/agua con 0.1% de NH₃-H₂O) para producir el compuesto del título (30 mg, 10%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.59 (s, 1 H), 8.10 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J* = 8.40, 1.60 Hz, 1 H), 7.80 (dd, *J* = 10.80, 2.40 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.00 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 7.60 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 9.20 Hz, 1 H), 6.31 (dd, *J* = 12.40, 1.60 Hz, 1 H), 6.06 (d, *J* = 2.00 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.09-4.13 (m, 1 H), 3.89-3.95 (m, 1 H), 3.67-3.79 (m, 3 H), 2.49-2.58 (m, 1 H), 2.23-2.32 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 398 (*M*+*H*)⁺.

EJEMPLO 13**4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(1,3'-bipirrolidin-1'-il)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona**

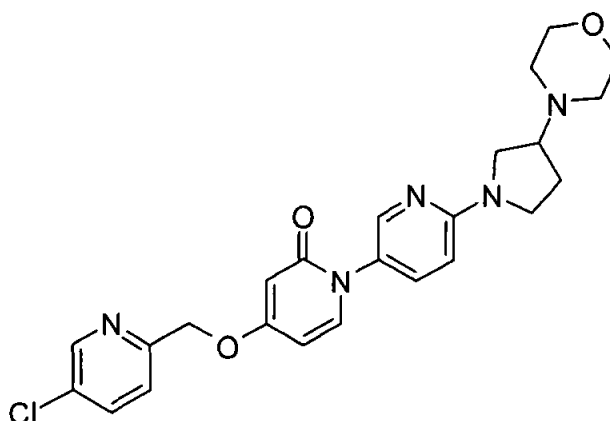
Una mezcla de 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1H)-piridinona (aproximadamente 200 mg, 0.8 mmoles), 1'-(5-bromo-2-piridinil)-1,3'-bipirrolidina (aproximadamente 251 mg, 0.8 mmoles), *trans*-ciclohexan-1,2-diamina (96 mg, 0.8 mmoles), CuI (161 mg, 0.8 mmoles) y K₂CO₃ (350 mg, 2.5 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se desgasificó varias veces y se sometió a reflujo con argón. Esta mezcla se calentó a 130°C por 15 horas, tiempo en el que el análisis por TLC mostró el término de la reacción. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyendo con MeCN/agua con 0.1% de NH₃-H₂O) para producir el compuesto del título (20 mg, 6%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.54 (d, *J* = 2.00 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 2.80 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J* = 8.40, 2.40 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 9.20, 2.40 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 6.38 (d, *J* = 9.20 Hz, 1 H), 6.05 (dd, *J* = 7.20, 2.80 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 2.80 Hz, 1 H), 5.11 (s,

1 H), 3.35-3.82 (m, 4 H), 2.90-2.96 (m, 1 H), 2.60-2.70 (m, 3 H), 1.85-2.30 (m, 7 H); ES-LCMS m/z 452.4 ($M+H$)⁺.

EJEMPLO 14

5 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(4-morfolinil)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona

10



Una mezcla de 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-2(1H)-piridinona
 15 (aproximadamente 200 mg, 0.8 mmoles), 4-[1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil]morfolina (aproximadamente 264 mg, 0.8 mmoles), *trans*-ciclohexan-1,2-diamina (96 mg, 0.8 mmoles), CuI (161 mg, 0.8 mmoles) y K₂CO₃ (350 mg, 2.5 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se desgasificó varias veces y se sometió a reflujo con argón. Esta mezcla se calentó a 130°C por 15
 20 horas, tiempo en el que el análisis por TLC mostró el término de la reacción. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyendo con MeCN/agua con 0.1% de NH₃-H₂O) para producir el compuesto del título (55 mg, 15%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

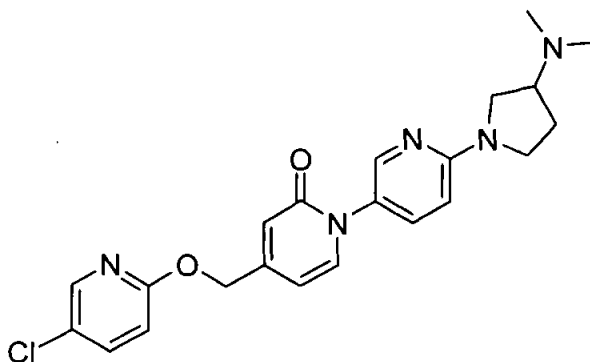
ppm 8.53 (d, $J = 2.00$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 2.40$ Hz, 1 H), 7.69 (dd, $J = 8.40$, 2.40 Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J = 8.80$, 2.40 Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.40$ Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.18 (d, $J = 7.60$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J = 8.80$ Hz, 1 H), 6.05 (dd, $J = 7.60$, 2.40 Hz, 1 H), 5.98 (d, $J = 2.80$ Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.79 (t, $J = 7.20$ Hz, 1 H), 3.73 (t, $J = 4.40$ Hz, 3 H), 3.64 (t, $J = 9.60$ Hz, 1 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 3.28 (t, $J = 8.80$ Hz, 1 H), 2.90-2.99 (m, 1 H), 2.49-2.59 (m, 3 H), 2.20-2.28 (m, 1 H), 1.88-1.96 (m, 3 H); ES-LCMS m/z 468 ($M+H$)⁺.

EJEMPLO 15

10 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)oxi]metil]-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-

bipiridin-2-ona

15



A un vial de 40 mL cargado con una solución de 6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-4-(hidroximetil)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (100 mg, 0.318 mmoles), PPh₃ (104 mg, 0.398 mmoles) y 5-cloro-2(1H)-piridinona (51.5 mg, 0.398 mmoles) en THF (2 mL) a 25°C se le añadió DIAD (0.077 mL, 0.398 mmoles) en THF (2 mL) de manera gota a gota vía una jeringa durante 2 minutos. La reacción se agitó a 25°C durante toda la noche mientras que el análisis de la LCMS confirmó la formación del

180

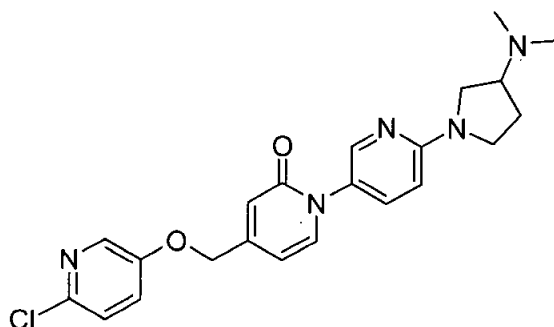
producto. La reacción se concentró *in vacuo* y se purificó vía cromatografía en fase reversa eluyendo con un gradiente lineal de 0.5%-50% CH₃CN-H₂O que contenía 0.1% de TFA para proveer el compuesto del título como un aceite de color oscuro (9.4 mg, 5%) de: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 2.26-2.42 (m, 1 H), 2.56-2.71 (m, 1 H), 2.99 (s, 6 H), 3.59 (dt, *J* = 10.5, 8.1 Hz, 1 H), 3.71-3.79 (m, 1 H), 3.83 (ddd, *J* = 10.4, 8.8, 3.7 Hz, 1 H), 4.00-4.14 (m, 2 H), 5.33 (d, *J* = 0.9 Hz, 2 H), 6.51 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1 H), 6.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.74 (ddd, *J* = 8.9, 7.6, 2.6 Hz, 2 H), 8.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H); EI-LCMS *m/z* 427 (*M*+*H*)⁺.

10

EJEMPLO 16

4-[[[(6-cloro-3-piridinil)oxi]metil]-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona

15

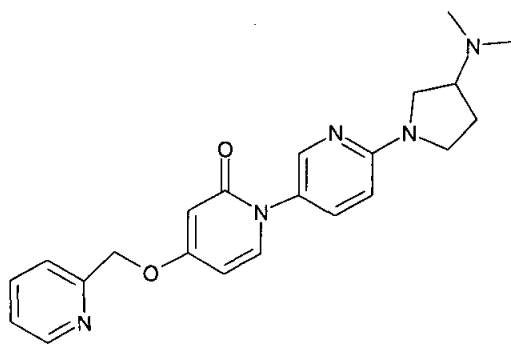


A un vial de 40 mL cargado con una solución de 6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-4-(hidroximetil)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (100 mg, 0.318 mmoles), PPh₃ (104 mg, 0.398 mmoles) y 6-cloro-3-piridinol (51.5 mg, 0.398 mmoles) en THF (2 mL) a 25°C se le añadió DIAD (0.077 mL, 0.398 mmoles) en THF (2 mL) de manera gota a gota vía una jeringa durante 2 minutos. La reacción se agitó a 25°C durante

toda la noche mientras que el análisis LCMS indicó formación del producto. La reacción se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice a presión media (biotage con 2-30% de metanol/DCM como eluyente) para proveer el compuesto del título como un sólido de color oscuro (22 mg, 16%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 1.89-2.03 (m, 1 H), 2.28-2.45 (m, 7 H), 2.98-3.10 (m, 1 H), 3.31-3.36 (m, 1 H), 3.45 (td, $J = 10.1, 7.1$ Hz, 1 H), 3.66-3.75 (m, 1 H), 3.82 (dd, $J = 10.1, 7.3$ Hz, 1 H), 5.15 (d, $J = 0.9$ Hz, 2 H), 6.52 (dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 6.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H), 7.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H); EI-LCMS m/z 427 ($M+H$) $^+$.

EJEMPLO 17

4-{[(2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona



Una mezcla de 6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-4-hidroxi-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (150 mg, 0.499 mmoles) y trifenilfosfina (210 mg, 0.799 mmoles) en un matríz se trató con 2-piridinilmetanol (65.4 mg, 0.599 mmoles) disuelto en diclorometano (3 ml). Bis(1,1-dimetiletil)(E)-1,2-diacendicarboxilato

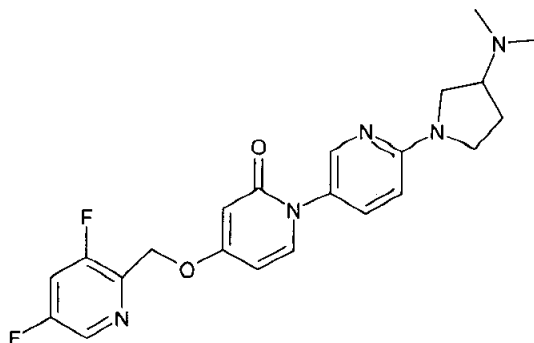
(184 mg, 0.799 mmoles) se añadió en dos porciones, y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 2 horas luego se concentró bajo una corriente de gas nitrógeno. La purificación mediante HPLC en fase reversa (gradiente de 1 a 50%), el tratamiento de las fracciones que contenían el producto con MP-resina de carbonato, la filtración, y la concentración proporcionó el producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal utilizando una columna de amina ISCO (0 a 7% de metanol en diclorometano) para proveer el compuesto del título como un sólido de color blanco (77 mg, 39%):

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.54 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.52-7.46 (m, 1 H), 7.38 (br dd, *J* = 7.5, 5.8 Hz, 1 H), 6.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.27 (dd, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1 H), 6.05 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.85-3.73 (m, 1 H), 3.66 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 3.41 (dd, *J* = 10.3, 6.9 Hz, 1 H), 3.33-3.20 (m, 1 H), 2.97-2.86 (m, 1 H), 2.32 (s, 6 H), 2.39-2.23 (m, 1 H), 1.98-1.83 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 392 (*M*+*H*)⁺.

EJEMPLO 18

4-[[[(3,5-difluoro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-

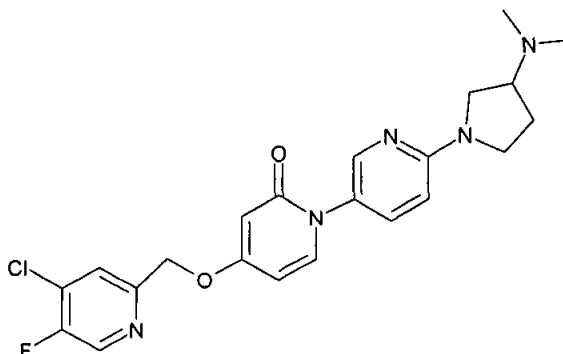
2H-1,3'-bipiridin-2-ona



Una mezcla de 6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-4-hidroxi-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (102 mg, 0.340 mmoles) y trifenilfosfina (223 mg, 0.849 mmoles) se trató con (3,5-difluoro-2-piridinil)metanol (59.1 mg, 0.408 mmoles) disuelto en diclorometano (3 ml). Bis(1,1-dimetiletil) (E)-1,2-diacendicarboxilato (195 mg, 0.849 mmoles) se añadió en dos porciones, y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 2 horas, luego se concentró bajo una corriente de nitrógeno. La purificación mediante HPLC en fase reversa (gradient de 1 a 50%) y la concentración de las fracciones que contienen el producto proporcionaron un residuo. El residuo se trató con una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró *in vacuo* para producir un sólido de color blanco (65 mg, rendimiento del 45%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.28-7.21 (m, 1 H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.07 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 5.99 (dd, *J* = 7.6 2.7 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 3.83-3.73 (m, 1 H), 3.64 (t, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 3.40 (dt, *J* = 10.1, 6.9 Hz, 1 H), 3.28 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 2.91-2.78 (m, 1 H), 2.32 (s, 6 H), 2.28-2.18 (m, 1 H), 2.02-1.88 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 428 (*M*+H)⁺.

EJEMPLO 19**4-[[[(4-cloro-5-fluoro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona**

5



10

Una mezcla de 6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-4-hidroxi-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (150 mg, 0.499 mmoles) y trifenilfosfina (327 mg, 1.249 mmoles) se trató con (4-cloro-5-fluoro-2-piridinil)metanol (81 mg, 0.499 mmoles) disuelto en diclorometano (5 ml). Bis(1,1-dimetiletil) (E)-1,2-diacendicarboxilato (287 mg, 1.249 mmoles) se añadió en dos porciones, y la

mezcla de reacción se agitó a 25°C por 2 horas, luego se concentró bajo una corriente de gas nitrógeno. La purificación mediante HPLC en fase reversa (gradiente de 1 a 50%) y la concentración de las fracciones que contienen el producto produjo un residuo. El residuo se trató con solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con

salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para proveer el compuesto del título como un sólido de color blanco (114 mg, 51%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.46 (s, 1 H), 8.06 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.56-7.48 (m, 2 H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.09 (dd, *J* = 7.4, 2.5

20

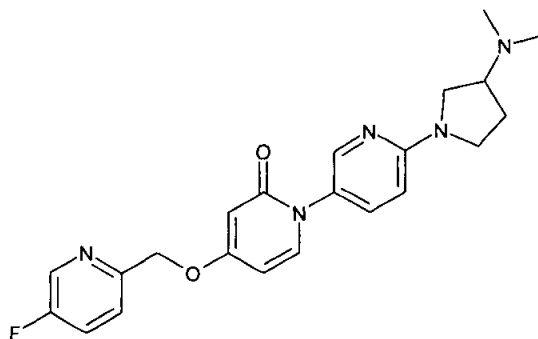
Hz, 1 H), 5.98 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 3.95-3.84 (m, 1 H), 3.77-3.65 (br m, 2H), 3.55-3.22 (br m, 2 H), 2.60 (br s, 6 H), 2.47-2.29 (br m, 2 H); ES-LCMS m/z 444 ($M+H$)⁺.

5

EJEMPLO 20

4-[[[(5-fluoro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona

10



Una solución de 6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-4-hidroxi-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (100 mg, 0.333 mmoles) y trifenilfosfina (140 mg, 0.533 mmoles) en diclorometano (5 ml) se trató con (5-fluoro-2-piridinil)metanol (50.8 mg, 0.400 mmoles) seguido por bis(1,1-dimetiletil) (E)-1,2-diacendicarboxilato (123 mg, 0.533 mmoles). Después de la agitación durante toda la noche, la reacción se trató con (5-fluoro-2-piridinil)metanol adicional (50.8 mg, 0.400 mmoles), trifenilfosfina (140 mg, 0.533 mmoles), y bis(1,1-dimetiletil) (E)-1,2-diacendicarboxilato (123 mg, 0.533 mmoles). Después de la agitación por 2 horas, la reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó vía HPLC semi-preparativa Agilent utilizando 5-50% de CH₃CN/H₂O. El residuo resultante se trató con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con

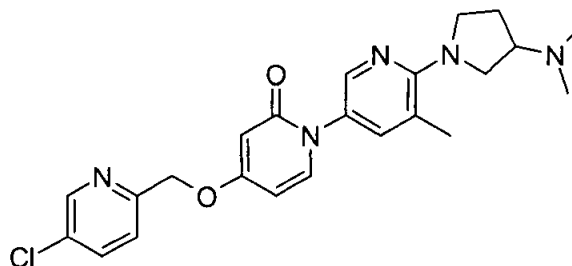
EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del título (61 mg, 44%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.46 (s, 1 H), 8.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.51-7.41 (m, 3 H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 6.06 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1 H), 6.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 3.79 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 3.65 (t, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 3.47-3.36 (m, 1 H), 3.33-3.20 (m, 1 H), 2.81 (br s, 1 H), 2.32 (s, 6 H), 2.29-2.18 (m, 1 H), 2.01-1.86 (m, 1 H); ES-LCMS m/z 410 ($M+H$) $^+$.

10

EJEMPLO 21

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-5'-metil-2H-1,3'-bipiridin-2-ona

15



Una mezcla de 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1H)-piridinona (83 mg, 0.35 mmoles), 1-(5-bromo-3-metil-2-piridinil)-N,N-dimetil-3-pirrolidinamina (100 mg, 0.35 mmoles), trans-ciclohexan-1,2-diamina (14 mg, 0.1 mmoles), CuI (27 mg, 0.14 mmoles) y K_2CO_3 (97 mg, 0.70 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se desgasificó con Argón. Esta mezcla se selló y se calentó a 150°C por 15 horas, tiempo en el que el análisis por TLC mostró el término de la reacción. El solvente se removió bajo presión reducida, y el

20

187

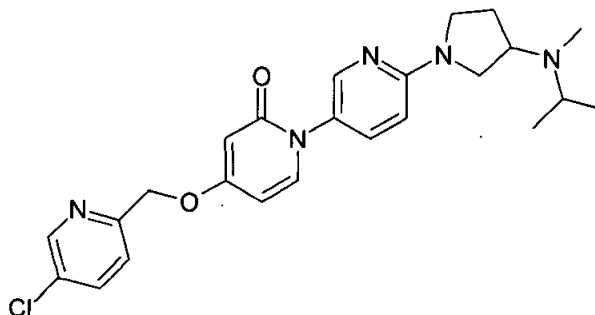
residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyendo con MeCN/agua con 0.1% de $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$) para producir el compuesto del título (25 mg, 15%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.29-2.38 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.55 (dd, $J = 6.7, 3.8$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.00 (s, 6 H), 3.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.88 (dd, $J = 10.4, 8.2$ Hz, 1 H), 3.96-4.08 (m, 2 H), 5.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H), 6.08 (s, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.33 (dd, $J = 7.4, 2.7$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $J = 7.7, 2.8$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H) 7.66 (s, 1 H), 7.93 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.58 (s, 1H); ES-LCMS m/z 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

EJEMPLO 22

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-{3-[metil(1-metiletil)amino]-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona

15



20

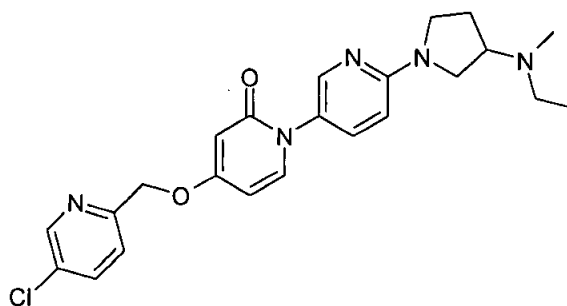
Una mezcla de 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1H)-piridinona (71.4 mg, 0.302 mmoles), 1-(5-bromo-2-piridinil)-N-metil-N-(1-metiletil)-3-pirrolidinamina (90 mg, 0.302 mmoles), *trans*-ciclohexan-1,2-diamina (17.7 mg, 0.121 mmoles), CuI (22.9 mg, 0.121 mmoles), NaI (90 mg, 0.604 mmoles), y K_2CO_3 (83 mg, 0.604 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) se desgasificó varias veces y se sometió a reflujo con nitrógeno seco. Esta

mezcla se calentó a 130°C en una vasija de reacción sellada por 15 horas, tiempo en el que el análisis de la LC/MS mostró el término de la reacción. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó vía cromatografía instantánea (ISCO con 0-15% de metanol/EtOAc como eluyente) para producir el compuesto del título (34 mg, 25%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.58 (d, *J* = 1.76 Hz, 1 H), 7.99 (dd, *J* = 2.30 Hz, 0.29 Hz 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.60 (d, *J* = 0.73, 1 H), 7.50-7.55 (m, 2 H), 6.59 (d, *J* = 9.35 Hz, 1 H), 6.29 (d, *J* = 7.63, 1 H), 6.06-6.08 (m, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 3.79-3.86 (m, 2 H), 3.65-3.73 (m, 2 H), 3.03-3.17 (m, 3 H), 2.18-2.41 (m, 3 H), 1.81-1.93 (m, 1 H), 1.09 (d, *J* = 0.24 HZ, 6 H); ES-LCMS *m/z* 454 (*M*+*H*)⁺.

EJEMPLO 23

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-{3-[etil(metil)amino]-1-pirrolidinil]}-2H-

1,3'-bipiridin-2-ona



Una mezcla de 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1*H*)-piridinona (71.4 mg, 0.302 mmoles), 1-(5-bromo-2-piridinil)-*N*-metil-*N*-(1-metiletil)-3-pirrolidinamina (90 mg, 0.302 mmoles), *trans*-ciclohexan-1,2-diamina (17.7 mg, 0.121 mmoles), CuI (22.9 mg, 0.121 mmoles), NaI (90 mg, 0.604

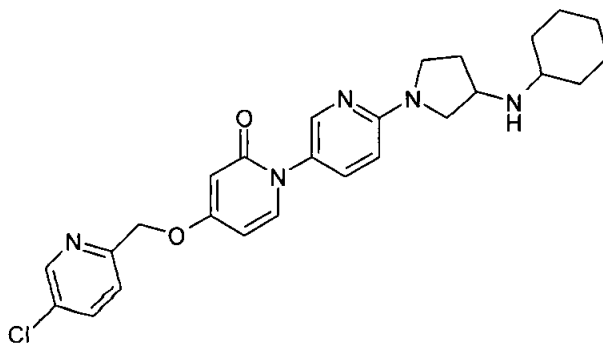
189

mmoles), y K_2CO_3 (83 mg, 0.604 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) se desgasificó varias veces y se sometió a reflujo con nitrógeno seco. Esta mezcla se calentó a 130°C por 15 horas, tiempo en el cual el análisis por LC/MS mostró el término de la reacción. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó vía cromatografía instantánea (ISCO con 0-15% de metanol/EtOAC como eluyente) para producir el compuesto del título (34 mg, 25%): ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 8.55 (dd, $J = 2.44, 0.62$ Hz, 1 H), 8.12 (dd, $J = 2.55$ Hz, 0.51 Hz 1 H), 7.89 (dd, $J = 8.43, 2.47$ Hz, 1 H), 7.77 (dd, $J = 9.24, 2.58$ Hz 1 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 6.88 (d, $J = 0.38$ Hz, 1 H), 6.30 (dd, $J = 7.66, 2.71$ Hz, 1 H), 6.05 (d, $J = 2.69$ Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.16 (m, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.78 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 3.27 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H) 2.36 (m, 1 H) 1.37 (t, $J = 7.28$ Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 440 ($M+H$) $^+$.

15

EJEMPLO 24**4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(ciclohexilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona**

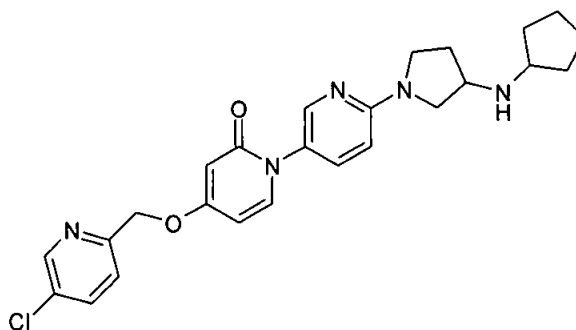
20



1-(5-bromo-2-piridinil)-N-ciclohexil-3-pirrolidinamina (137 mg, 0.423 mmoles) y 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1*H*)-piridinona (100 mg, 0.423 mmoles) se dejó agitar y disolver en 1,4-dioxano (10 mL). A continuación, se añadieron NaI (127 mg, .845 mmoles), K₂CO₃ (117 mg, 0.845 mmoles), y CuI (32.2 mg, 0.169 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo con nitrógeno seco por 15 minutos. Luego se añadió *trans*-ciclohexan-1,2-diamina (24.5 mg, 0.169 mmoles) y la vasija de reacción se selló. La reacción se dejó agitar y se calentó a 130°C por 15 horas, tiempo en el que el análisis por LC/MS mostró el término de la reacción. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó vía cromatografía instantánea (ISCO con 0-15% de metanol/EtOAc como eluyente) para producir el compuesto del título (79 mg, rendimiento del 40%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.55 (dd, *J* = 2.07, 0.35 Hz, 1 H), 7.96 (dd, *J* = 1.42 Hz, 1.26 Hz 1 H), 7.89 (dd, *J* = 8.41, 2.50 Hz, 1 H), 7.46-7.52 (m, 3 H), 6.55 (dd, *J* = 8.70, 0.32 Hz, 1 H), 6.27 (dd, *J* = 7.58, 2.74 Hz, 1 H), 6.04 (d, *J* = 0.11 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.74-3.78 (m, 1 H), 3.59-3.72 (m, 2 H), 3.41-3.45 (m, 1 H), 3.20-3.24 (m, 1 H) 2.57-2.65 (m, 1 H), 2.25-2.37 (m, 1 H), 1.63-2.03 (m, 6 H), 1.09-1.36 (m, 5 H); ES-LCMS *m/z* 480 (*M*+*H*)⁺.

EJEMPLO 25**4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(ciclopentilamino)-1-pirrolidinil]-2H-****1,3'-bipiridin-2-ona**

5



Una mezcla de 1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil metansulfonato (500
10 mg, 1.557 mmoles) y ciclopentilamina (3 ml, exceso) se selló, luego se dejó calentar
a 120°C y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a
temperatura ambiente luego se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice.
Después de la concentración del filtrado, el producto, 1-(5-bromo-2-piridinil)-N-
ciclopentil-3-pirrolidinamina se recolectó como un aceite de color café claro (131
15 mg, 40%): ES-LCMS m/z 311 ($M+H$)⁺.

Una mezcla de la anterior 1-(5-bromo-2-piridinil)-N-ciclopentil-3-
pirrolidinamina (131 mg, 0.423 mmoles) y 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1H)-
piridinona (100 mg, 0.423 mmoles) se dejó agitar y disolver en 1,4-dioxano (10 mL).
A continuación, se añadieron NaI (127 mg, 0.845 mmoles), K₂CO₃ (117 mg; 0.845
20 mmoles), y CuI (32.2 mg, 0.169 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a
reflujo con nitrógeno seco por 15 minutos. Luego se añadió la *trans*-ciclohexan-1,2-
diamina (24.5 mg, 0.169 mmoles), y la vasija de reacción se selló. La reacción se
calentó a 130°C y se dejó agitar por 15 horas. Después de enfriar a 25°C, el

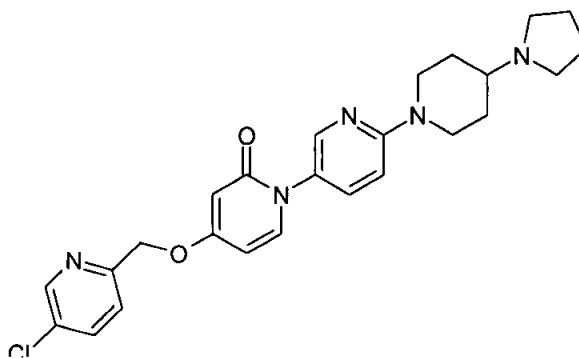
solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó vía cromatografía instantánea (ISCO con 0-15% de metanol/EtOAc como eluyente) para producir el compuesto del título (79 mg, 40%) de: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.65 (dd, $J = 1.35, 1.10$ Hz, 1 H), 7.95-8.01 (m, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.76$, 1 H), 7.52 (d, $J = 7.59$ Hz, 1 H), 7.43-7.46 (m, 1 H), 6.46 (m, 1 H), 6.46 (m, 1 H), 6.09 (d, $J = 7.63$ Hz, 1 H), 5.91 (d, $J = 2.84$ Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.57-3.63 (m, 1 H), 3.46-3.54 (m, 1 H), 3.28-3.38 (m, 4 H), 3.06-3.18 (m, 2 H) 2.08-2.17 (m, 1 H), 1.71-1.84 (m, 3 H), 1.55-1.66 (m, 2 H), 1.42-1.50 (m, 2 H); ES-LCMS m/z 466 ($M+H$) $^+$.

10

EJEMPLO 26

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[4-(pirrolidin-1-il)piperidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona

15



20

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (100 mg, 0.30 mmoles), 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (51.2 mg, 0.33 mmoles) y K_2CO_3 (125 mg, 0.906 mmoles) se disolvieron en DMF (2 mL), y la mezcla se agitó a 110°C por 18 horas. Después de que la LCMS mostró que el material inicial se había consumido, el solvente se removió *in vacuo* para producir el producto crudo, el cual

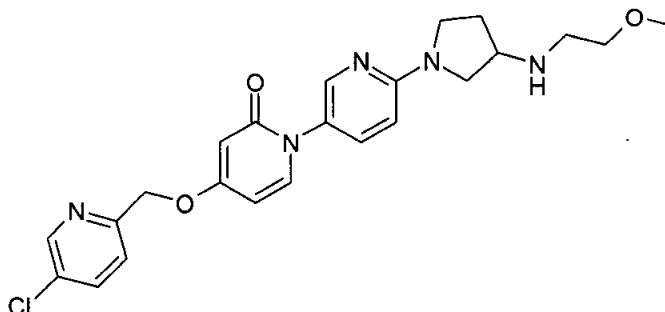
se purificó mediante HPLC preparativa para producir 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[4-(pirrolidin-1-il)piperidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (7.55 mg, 5%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 8.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 4.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 7.6, 2.8$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.43 (d, 2H), 3.55-3.56 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 2H), 2.12-2.15 (m, 4H), 2.07-2.08 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H); LCMS m/z 466.3 ($M+H$) $^+$.

10

EJEMPLO 27

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(3-{[2-(metiloxi)etil]amino}-1-pirrolidinil)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona

15

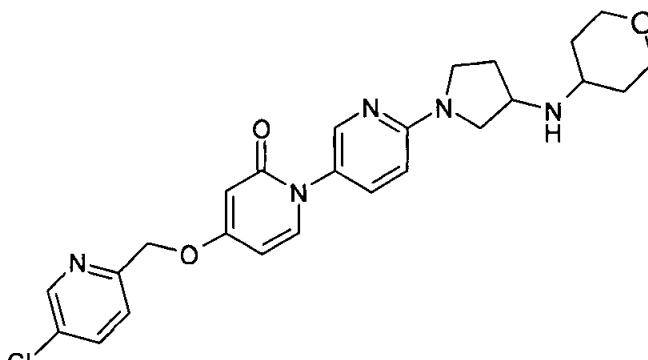


Una mezcla de 1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil metansulfonato (200 mg, 0.623 mmoles) y 2-(metiloxi)etanamina (5ml, exceso) se calentó a 100°C y se dejó agitar durante toda la noche. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, y el filtrado se concentró para producir 1-(5-bromo-2-piridinil)-N-[2-(metiloxi)etil]-3-pirrolidinamina como un aceite de color café claro (177 mg, 85%): ES-LCMS m/z 301 ($M+H$).

Una mezcla de las anteriores 1-(5-bromo-2-piridinil)-N-[2-(metiloxi)etil]-3-pirrolidinamina (177 mg, 0.590 mmoles) y 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1*H*)-piridinona (140 mg, 0.590 mmoles) se dejó agitar y disolver en 1,4-dioxano (10 mL). NaI (177 mg, 1.179 mmoles), K₂CO₃ (163 mg, 1.179 mmoles), y CuI (44.9 mg, 0.236 mmoles) se añadieron, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo con nitrógeno seco por 15 minutos. Luego se añadió *trans*-ciclohexan-1,2-diamina (33.5 mg, 0.236 mmoles), y la vasiija de reacción se selló. La reacción se calentó a 130°C y se dejó agitar por 15 horas. Después de enfriar a 25°C, el solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO con 0-15% de metanol/EtOAC como eluyente) para producir el compuesto del título (34 mg, 25%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.55 (dd, *J* = 2.10, 0.38 Hz, 1 H), 7.96 (dd, *J* = 2.34 Hz, 0.30 Hz 1 H), 7.89 (dd, *J* = 8.41, 2.50 Hz, 1 H), 7.47-7.59 (m, 3 H), 6.55 (dd, *J* = 9.08, 0.32 Hz, 1 H), 6.27 (dd, *J* = 7.63, 2.74 Hz, 1 H), 6.04 (d, *J* = 2.69 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.70-3.72 (m, 1 H), 3.59-3.65 (m, 1 H), 3.43-3.51 (m, 4 H), 3.33 (s, 3 H) 3.25-3.29 (m, 1 H), 2.82-2.87 (m, 2 H), 2.26-2.34 (m, 1 H), 1.87-1.95 (m, 1 H); ES-LCMS *m/z* 456 (*M*+*H*)⁺.

EJEMPLO 28

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona



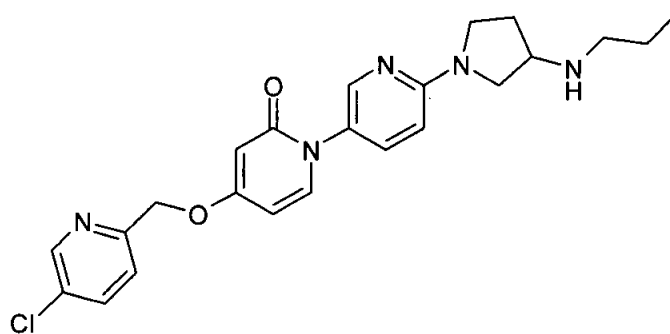
Una mezcla de 1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil metansulfonato (150 mg, 0.467 mmoles) y tetrahydro-2H-piran-4-amina (142 mg, 1.401 mmoles) se disolvió en acetonitrilo. La vasiija de reacción se selló, se calentó a 120°C, y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C, luego se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. Después de la concentración del filtrado, el producto 1-(5-bromo-2-piridinil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-pirrolidinamina, se recolectó como un aceite de color café (50 mg, 33%): ES-LCMS m/z 327 ($M+H$)⁺.

Una mezcla de las anteriores 1-(5-bromo-2-piridinil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-pirrolidinamina (50 mg, 0.153 mmoles) y 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1H)-piridinona (36.3 mg, 0.153 mmoles) se dejó agitar y disolver en 1,4-dioxano (10 mL). A continuación, NaI (45.9 mg, 0.307 mmoles), K₂CO₃ (42.4 mg, 0.307 mmoles), y CuI (11.68 mg, 0.061 mmoles) se añadieron, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo con nitrógeno seco por 15 minutos. Luego se añadió

trans-ciclohexan-1,2-diamina (8.7 mg, 0.061 mmoles), y la vasija de reacción se selló. La reacción se calentó a 130°C y se agitó por 15 horas. Después de enfriar a 25°C, el solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO con 0-15% de metanol/EtOAc como eluyente) para producir 29 el compuesto del título en mg (rendimiento del 39%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 (dd, *J* = 2.52, 0.12 Hz, 1 H), 7.93-8.02 (m, 2 H), 7.56-7.58 (m, 1 H), 7.51-7.53 (m, 1 H), 7.41-7.47 (m, 1 H), 6.42-6.47 (m, 1 H), 6.07-6.12 (m, 1 H), 5.91 (d, *J* = 2.79 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.77-3.84 (m, 2 H), 3.46-3.64 (m, 3 H), 3.23-3.39 (m, 5 H), 3.06-3.14 (m, 1 H), 2.05-2.16 (m, 1 H), 1.69-1.87 (m, 4 H), 1.15-1.28 (m, 2 H); ES-LCMS *m/z* 482 (*M*+*H*)⁺.

EJEMPLO 29

4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(propilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona



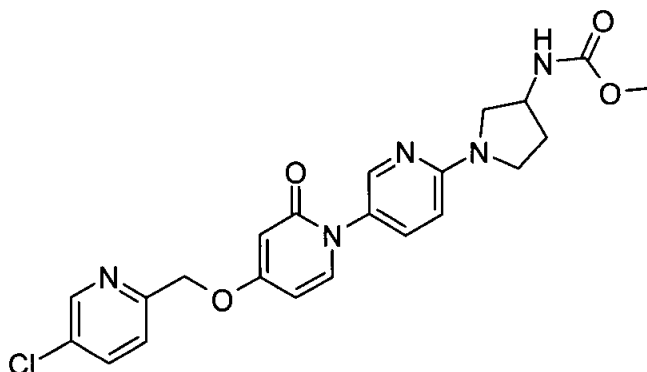
Una mezcla de 1-(5-bromo-2-piridinil)-3-pirrolidinil metansulfonato (250 mg, 0.778 mmoles) y 1-propanamina (230 mg, 3.89 mmoles) se dejó agitar y disolver en acetonitrilo. La vasija de reacción se selló, se calentó a 120°C, y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y se filtró

a través de una almohadilla de gel de sílice. La concentración del filtrado produjo el producto 1-(5-bromo-2-piridinil)-N-propil-3-pirrolidinamina como un aceite de color café (96 mg, 43%): ES-LCMS m/z 286 ($M+H$)⁺.

Una mezcla de las anteriores 1-(5-bromo-2-piridinil)-N-propil-3-
5 pirrolidinamina (96 mg, 0.338 mmoles) y 4-[[[5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-2(1*H*)-
piridinona (80 mg, 0.338 mmoles) se dejó agitar y disolver en 1,4-dioxano (10 mL).
NaI (101 mg, 0.676 mmoles), K₂CO₃ (93 mg, 0.676 mmoles), y CuI (25.7 mg, 0.135
mmoles) se añadieron, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo con nitrógeno
seco por 15 minutos. Luego se añadió la *trans*-ciclohexan-1,2-diamina (19.2 mg,
10 0.135 mmoles), y la vasija de reacción se selló. La reacción se calentó a 130°C y se
agitó por 15 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se
purificó vía cromatografía instantánea (ISCO con 0-15% de metanol/EtOAc como
eluyente) para producir el compuesto del título (72 mg, rendimiento del 49%): ¹H
NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.65 (d, *J* = 0.15 Hz, 1 H), 7.93-8.02 (m, 2 H),
15 7.50-7.59 (m, 2 H), 7.42-7.46 (m, 1 H), 6.44 (d, *J* = 9.00 Hz, 1 H), 6.09 (dd, *J* = 7.63,
2.79 Hz, 1 H), 5.91 (d, *J* = 0.10 Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 3.43-3.59 (m, 2 H), 3.27-3.39
(m, 4 H), 3.11-3.17 (m, 1 H), 2.03-2.12 (m, 1 H) 1.72-1.83 (m, 1 H), 1.34-1.44 (m, 2
H), 0.85 (t, 3 H); ES-LCMS m/z 440 ($M+H$)⁺.

EJEMPLO 30**4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(metoxicarbonilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona**

5



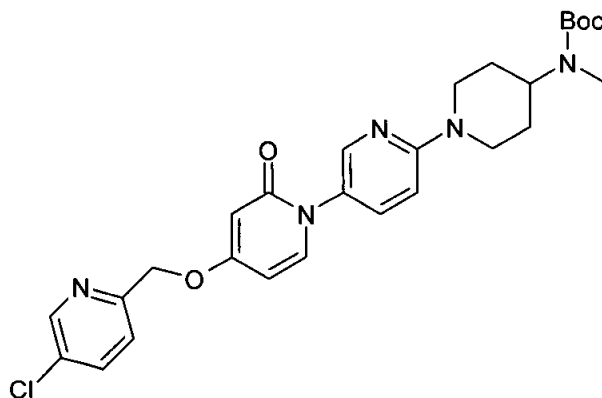
10 3-(Metoxicarbonilamino)pirrolidina (62 mg, 0.3 mmoles), 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (100 mg, 0.3 mmoles), y K_2CO_3 (166 mg, 1.21 mmoles) se disolvieron en DMF (2 mL). Luego, la mezcla se agitó a 110°C por 18 horas. Después de que la LCMS mostró que el material inicial se consumió, el solvente se removió *in vacuo* para producir el producto crudo, el cual

15 se purificó mediante HPLC preparativa para producir la molécula blanco 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(metoxicarbonilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (30 mg, 22%): ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 8.56 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 9.60, 2.40$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.40, 2.40$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 8.00$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 9.60$ Hz, 1 H), 6.32 (dd, $J = 8.00, 2.40$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 2.80$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.32- 4.53 (m, 1H), 3.84- 3.89 (m, 1H), 3.74- 3.83 (m, 2H), 3.52- 3.59 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.21- 2.30 (m, 1H), 2.03- 2.13 (m, 1H).

20

EJEMPLO 31**4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[4-(N-metil-*ter*-butiloxicarbonilamino)-1-piperidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona**

5



10

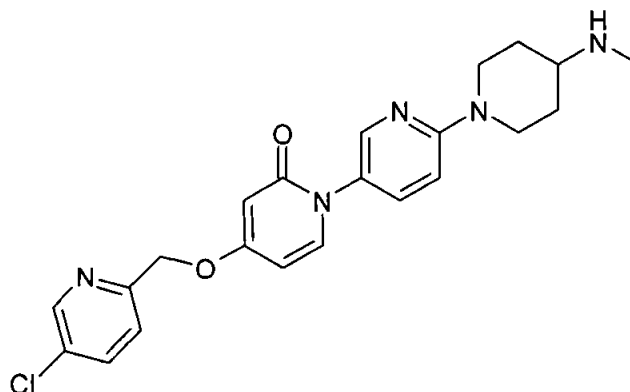
4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(fluoro)-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona

(50 mg, 0.15 mmoles), 4-(N-metil-*ter*-butiloxicarbonilamino)piperidina (35.53 mg, 0.17 mmoles) y K₂CO₃ (41.66 mg, 0.30 mmoles) se disolvieron en DMF (2 mL) y la mezcla se calentó a 110°C por 18 horas. Después de que la LCMS mostró que el material inicial se había consumido, el solvente se removi6 *in vacuo* para producir el producto crudo, el cual se purific6 mediante HPLC preparativa para producir 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[4-(N-metil-*ter*-butiloxicarbonilamino)-1-piperidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona (10 mg, 18%): LCMS *m/z* 413 (*M*+*H* -100 [BOC])⁺.

15

EJEMPLO 32**4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[4-(N-metilamino)-1-piperidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona**

5



10

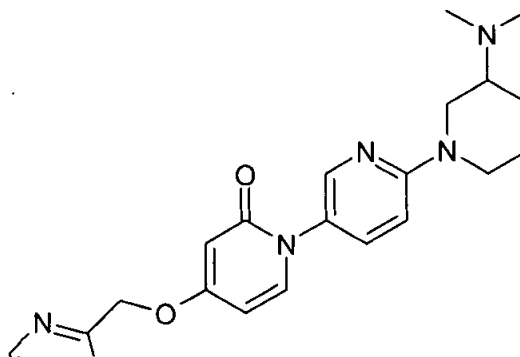
4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[4-(N-metil-ter-

butiloxicarbonilamino)-1-piperidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (10 mg, 0.019 mmoles) se disolvió en solución de 4 N HCl/MeOH (10 mL), y la mezcla se agitó a 0°C por 0.5 horas. Después de que la TLC mostró que el material inicial se había consumido, el solvente se removió *in vacuo* para producir 4-

15 {[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[4-(N-metilamino)-1-piperidinil]-2H-1,3'-

bipiridin-2-ona (5.4 mg, 71%): ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 6.27 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.25 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 1.73 (s, 2 H);

20 LCMS *m/z* 425 (*M*+*H*)⁺.

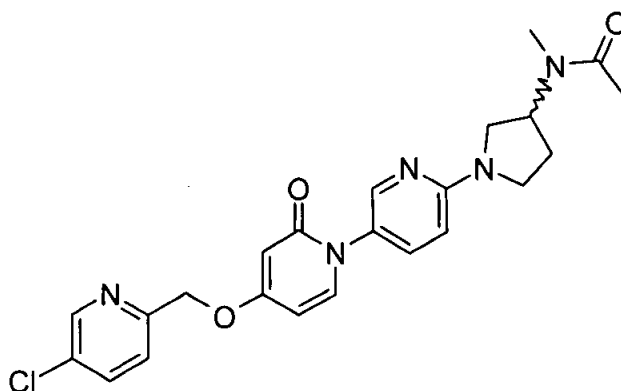
EJEMPLO 33**4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(N,N-dimetilamino)-1-piperidinil]-2H-****1,3'-bipiridin-2-ona**

10

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (50 mg, 0.15 mmoles), 3-dimetilaminopiperidina (27.1 mg, 0.16 mmoles) y K_2CO_3 (41.66 mg, 0.30 mmoles) se disolvieron en DMF (2 mL), y la mezcla se calentó a 110°C por 18 horas. Después de que la LCMS mostró que el material inicial se había consumido, el solvente se removió *in vacuo* para producir el producto crudo, el cual se purificó mediante TLC (CH_2Cl_2 :MeOH/20:1) y HPLC preparativa para producir 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(N,N-dimetilamino)-1-piperidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (2.01 mg, 4%): ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.53 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.92 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.08 (d, J = 12 Hz, 2 H), 1.63-1.67 (m, 2 H); LCMS m/z 439 ($M+H$) $^+$.

EJEMPLOS 34 Y 35**Enantiómeros 1 y 2 de 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(N-metilacetamido)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona**

5



10

4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-(fluoro)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona

(300 mg, 0.91 mmoles), 3-(N-metilacetamido)pirrolidina (193 mg, 1.36 mmoles) y K_2CO_3 (250 mg, 1.81 mmoles) se disolvieron en DMF (6 mL), y la mezcla se calentó a 110°C por 12 horas. Después de que la LCMS mostró que el material inicial se había consumido, el solvente se removió *in vacuo* para producir el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa quiral para producir:

15

Enantiómero 1 (Tiempo de Retención = 13.33 minutos) de 4-[[[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(N-metilacetamido)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (17.64 mg, 11%): ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.57 (d, $J = 2.10$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.50- 7.59 (m, 3H), 6.61 (m, 1 H), 6.30 (m, 1 H), 6.06 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 2.13 (s, 2H), 1.13-1.30 (m, 2H).

20

Enantiómero 2 (Tiempo de Retención = 15.24 minutos) de 4-[[5-cloro-2-piridinil)metil]oxi]-6'-[3-(N-metilacetamido)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona (15.76 mg, 10%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 8.57 (d, $J = 2.10$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.50- 7.59 (m, 3H),
5 6.61 (m, 1 H), 6.30 (m, 1 H), 6.06 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 2.13 (s, 2H), 1.13-1.30 (m, 2H).

Instrumento para Condiciones de Separación por SFC Quiral
(Cromatografía de Fluido Supercrítico): Berger MultiGramTM SFC, Mettler
Toledo Co, Ltd

10 Columna: ChiralPak OJ, 5 μm , Daicel Chemical Industries, Ltd
250 $\times$ 20 mm I.D.

Fase Móvil: A: CO_2 Supercrítico, B: MeOH (0.05% de DEA), A:B
= 80:20 a 50 mL/minuto.

Temperatura de la Columna: 38°C; Presión de la Boquilla:
15 101.97 kg/cm^2 ; Temperatura de la Boquilla: 60°C; Temperatura del
Evaporador: 20°C; Temperatura de Recorte: 25°C; Longitud de Onda para
Detección: 220 nm.

Ensayo de Determinación por MCHR1 pIC₅₀ FLIPRTM: Las
20 células U2OS congeladas se descongelaron rápidamente en un baño con
agua a 37°C 24 horas antes del ensayo. Las células se contaron, se diluyeron
hasta una concentración apropiada, y se mezclaron con 0.53% v/v de
soluciones de almacenamiento de virus MCHR1 de humano y 0.13% v/v de

Gqi5 BacMam para transducción del receptor. 50 uL de esta suspensión celular se sembraron utilizando un Combi Multidrop (Thermo) a una concentración de 15,000 células/pozo en una placa de fondo claro de 384 pozos de color negra (Greiner) en medio DMEM/F12 que contenía 10% de FBS y se almacenó a 37°C durante toda la noche. Los compuestos a ser perfilados se prepararon mediante la elaboración de una solución de almacenamiento a 3×10^{-3} M en 100% de DMSO. Las soluciones de almacenamiento se diluyeron serialmente a 1:4 en 100% de DMSO utilizando un Beckman Biomek FX como 11 puntos de curvas llevadas a cabo una vez.

En una placa de polipropileno de 384 pozos, se pipetearon 2 uL de los compuesto diluidos utilizando un BiomekFX. La placa del compuesto se diluyó mediante la adición de 40 uL de regulador de pH para carga a la placa y se agitó suavemente. En el momento del ensayo, el medio se removió a partir de la placa celular mediante aspiración, seguido por la adición de 20 uL de regulador de pH para carga (Kit Calcium Plus, MDC) utilizando una Matriz Wellmate. Después de una hora de incubación a 37°C, se añadieron 10 uL del compuesto a las placas vía el instrumento FLIPR™. Las placas se incubaron a 37°C por 30 minutos junto con una placa para prueba del agonista peptídico MCH. En el FLIPR™, se recolectó una respuesta basal durante 10 segundos seguido por la adición de 10 µL de la prueba con MCH hecha a la concentración $4 \times EC_{50}$ en el regulador de pH para carga. Los datos se recolectaron durante 4 minutos y se sometieron a un programa de ajuste de curva de análisis de regresión no lineal para generar MCHR1 pIC_{50s}.

Ensayo del Gen Reportero por Determinación de pIC_{50} MCHR1:

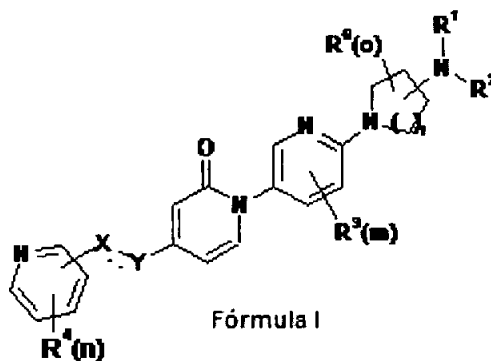
El ensayo consistió de células sembradas a diez mil células/pozo en DMEM/F12, 5% de FBS, 2 mM de l-glutamina en placas de ensayo de 384
5 pozos de color negra. El día después de la siembra, el medio se removió mediante aspiración dieciséis horas antes del ensayo, seguido por la adición de 50 uL del medio sin suero para reducir la señal de ruido de fondo. Los compuestos se prepararon mediante la elaboración de una solución de almacenamiento a $3 \times 10^{-3} M$. Las soluciones de almacenamiento se diluyeron
10 serialmente 1:4 en 100% de DMSO utilizando un Beckman Biomek FX como 11 puntos de curvas llevadas a cabo una vez. En el día del ensayo, los compuestos (0.5 uL) se pipetearon dentro de la placa de ensayo utilizando un BeckmanFX. Después de la incubación por 45 minutos a $37^{\circ}C$, se añadió una concentración $4 \times EC_{50}$ de MCH (MCH R1) o trombina (hospedero) a la placa,
15 permitiendo los controles adecuados. Luego, las placas se incubaron entonces bajo las mismas condiciones por cinco horas. Bajo las condiciones de luz atenuada, el compuesto/solución de ensayo se removió mediante aspiración a partir de las placas, seguido por la adición de 20 uL de una solución 1:1 que contenía SteadyGlo™ y Solución Salina con pH reducido con
20 Fosfato de Dulbecco con 1 mM de $CaCl_2$ y 1 mM de $MgCl_2$. Las placas se sellaron con sellos de placa claros auto-adhesivos y se limpiaron con una hoja de secador libre de estática para reducir conteos falsos debido al cambio de

estática. La cantidad de luciferasa generada se cuantificó en un Viewlux (Perkin Elmer) con un tiempo de conteo por pozo de 2 segundos.

Aunque las modalidades específicas de la presente invención se ilustran en la presente invención y se describen en detalle, la invención no se limita a las mismas. Las descripciones anteriormente detalladas se proveen como ejemplares de la presente invención y no deben ser consideradas como constituyentes de ninguna limitación de la invención. Las modificaciones serán evidentes a aquellos expertos en la técnica, y todas las modificaciones que no se apartan del espíritu de la invención se pretende que se incluyan en el alcance de las reivindicaciones anexas.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

1.- Un compuesto de Fórmula I,



o sal del mismo, en donde: X y Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de -O-, -CH₂-, y =CH-, con la condición de que X y Y no son ambos -O-; -- es opcionalmente un enlace para formar un enlace doble; R¹ se selecciona del grupo que consiste de (i) hidrógeno, (ii) alquilo de C₁₋₆ de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido, y (iii) cicloalquilo de C₃₋₆ sustituido o no sustituido; R² se selecciona del grupo que consiste de (i) hidrógeno, (ii) alquilo de C₁₋₆ de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido, (iii) -C(O)NH₂, (iv) -C(O)R⁵, (v) -SO₂R⁵, y (vi) C(O)OR¹; o R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo, y dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos R⁵; en donde cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste de (i) hidrógeno, (ii) alcoxi de C₁₋₃ no sustituido o sustituido, (iii) alquilo de C₁₋₆, de cadena recta o ramificada, no sustituido o sustituido, y (iv) cicloalquilo de C₃₋₆,

no sustituido o sustituido; cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, F, Cl, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , ciclopropilo, OMe, OEt, OPr, O-ciclopropilo, OCF_3 , OCH_2CF_3 , CN, NMe_2 , N-pirrolidinilo, N-morfolinilo, y acetilo; R^6 se selecciona del grupo que consiste de (i) hidrógeno, (ii) alquilo de C_{1-6} de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido, y (iii) cicloalquilo de C_{3-6} sustituido o no sustituido; l es 0, 1, o 2; m es 0, 1, 2, o 3; n es 0, 1, 2, o 3; y o es 0, 1, 2, o 3.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o sal del mismo, caracterizado además porque X y Y están unidos por un enlace sencillo.

3.- El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-2 o sal del mismo, caracterizado además porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido y cicloalquilo de C_{3-6} sustituido o no sustituido, y R^2 es H.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3 o sal del mismo, caracterizado además porque R^1 es un alquilo de C_{1-6} sustituido o un cicloalquilo de C_{3-6} sustituido.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4 o sal del mismo, caracterizado además porque dicho alquilo de C_{1-6} sustituido o cicloalquilo de C_{3-6} sustituido está sustituido con 1 a 6 átomos de flúor.

6.- El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5 o sal del mismo, caracterizado además porque R^2 es un alquilo de C_{1-6} sustituido.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o sal del mismo, caracterizado además porque dicho alquilo de C_{1-6} está sustituido con 1 a 6 átomos de flúor.

8.- El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-7 o sal, caracterizado además porque R^1 y R^2 son cada uno metilo.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o sal del mismo, caracterizado además porque R^1 y R^2 están unidos junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo pirrolidinilo o un grupo morfolinilo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o sal del mismo, caracterizado además porque R^1 y R^2 están unidos junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo sustituido o no sustituido.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10 o sal del mismo, caracterizado además porque dicho heterociclo está sustituido con uno a tres grupos R^5 .

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11 o sal del mismo, caracterizado además porque dicho R^5 se selecciona del grupo que consiste de alcoxi de C_{1-3} sustituido, alquilo de C_{1-6} sustituido, y cicloalquilo de C_{3-6} sustituido.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 12 o sal del mismo, caracterizado además porque dicho alcoxi de C_{1-3} sustituido,

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o sal del mismo, caracterizado además porque dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste de 4-[[{(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(etilamino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-[[{(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-[[{(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-[[{(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-5'-metil-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-[[{(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(propilamino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-[[{(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-[etil(metil)amino]-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-[[{(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-[etil(metil)amino]-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-[[{(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-[etil(metil)amino]-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-[[{(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-[etil(metil)amino]-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;

211

piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(ciclohexilamino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-
 {[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(ciclopentilamino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-
 bipiridin-2-ona; 4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-(3-{[2-(metiloxi)etil]amino}-1-
 pirrolidinil)-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-
 (tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{[(5-
 cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-(1,3'-bipirrolidin-1'-il)-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{[(5-
 cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(4-morfolinil)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-
 ona; 4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(amino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-
 bipiridin-2-ona; 4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(metoxicarbonilamino)-1-
 pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[4-(*N*-
 metilamino)-1-piperidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{[(5-cloro-2-
 piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(*N*-metilacetamido)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona;
 4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(*N*-metilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-2*H*-
 1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{[(5-fluoro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(dimetilamino)-1-
 pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{[(2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(dimetilamino)-
 1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona.

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 19 o sal
 del mismo, caracterizado además porque dicho compuesto se selecciona del
 grupo que consiste de 4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(etilamino)-1-
 pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-
 (metilamino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{[(5-cloro-2-
 piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2*H*-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-
 {[(5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-5'-metil-2*H*-1,3'-

bipiridin-2-ona; 4-{{{5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(propilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{{{5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-[etil(metil)amino]-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{{{5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-[metil(1-metiletil)amino]-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{{{5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(ciclohexilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{{{5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(ciclopentilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{{{5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-{[2-(metiloxi)etil]amino}-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{{{5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-pirrolidinil]-2H-1,3'-bipiridin-2-ona; 4-{{{5-cloro-2-piridinil)metil]oxi}-6'-(1,3'-bipirrolidin-1'-il)-2H-1,3'-bipiridin-2-ona.

21.- El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-20 o sal del mismo, o una composición farmacéutica del mismo en combinación con al menos otro fármaco anti-obesidad o fármaco anti-diabético.

22.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1-20 o sal de la misma.

23.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1-20 o sal de la misma y uno o más excipientes.

24.- Un método de tratamiento que comprende la administración a un mamífero de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente, en donde dicho tratamiento es

para obesidad, diabetes, hipertensión, depresión, ansiedad, adicción a las drogas, adicción a una sustancia, o una combinación de las mismas.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque dicho tratamiento es para obesidad, diabetes, o ambos.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque dicho mamífero es un humano.

27.- Un compuesto de las reivindicaciones 1-20 o sal del mismo para uso en terapia.

28.- Un compuesto de las reivindicaciones 1-20 o sal del mismo para uso como una sustancia terapéutica activa.

29.- El uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-20 o sal del mismo en la elaboración de una medicina para uso en el tratamiento de la obesidad, diabetes, hipertensión, depresión, ansiedad, adicción a las drogas, adicción a una sustancia, o una combinación de las mismas.

30.- El uso de la reivindicación 29 en donde dicho tratamiento es para obesidad, diabetes, o ambas.

31.- Un procedimiento para la elaboración de un compuesto de la reivindicación 1 o sal del mismo que comprende reaccionar un intermediario de piridona sustituido (D) con el intermediario de 2-aminopiridina (E) para proveer 2-aminopiridina (F).

32.- Un procedimiento para la elaboración de un compuesto de la reivindicación 1 o sal del mismo que comprende los pasos de (i) calentar las

2-halo-5-bromopiridinas sustituidas con 3-hidroxipirrolidina en la presencia de base para proveer intermediario de hidroxipirrolidina (G); (ii) formar el intermediario de mesilato (H); (iii) desplazar el grupo mesilato con amina sustituida para proveer el intermediario 2-aminopiridina sustituido (E); y (iv) acoplamiento mediado por cobre del intermediario de la 2-aminopiridina sustituida (E) con el intermediario de la piridona sustituida (D) para proveer 2-aminopiridina-piridona (F).

33.- Un procedimiento para la elaboración de un compuesto de la reivindicación 1 o sal del mismo que comprende los pasos de (i) tratar 2-halo-5-bromopiridina sustituida con piperidina, pirrolidina o azetidine sustituida en la presencia de base para proveer el intermediario aminopiridina sustituido (E); y (ii) acoplamiento mediado por cobre del intermediario aminopiridina sustituido (E) con el intermediario piridona sustituido (D) para proveer 2-aminopiridina-piridona (F).

34.- Un procedimiento para la elaboración de un compuesto de la reivindicación 1 o sal del mismo que comprende los pasos de (i) oxidar metilisonicotinato hasta su N-óxido; (ii) tratar dicho N-óxido con anhídrido acético en metanol para proveer metil 2-oxo-1,2-dihidro-4-piridincarboxilato; (iii) reducir el éster de piridincarboxilato con LiBH_4 seguido por protección del alcohol primario como el éter de TBDMS para proveer el intermediario (I); (iv) acoplamiento mediado por cobre del intermediario de 2-aminopiridina (E) con el intermediario (I) para proveer el intermediario sustituido (J); (v) remoción catalizada por ácido del grupo protegido por sililo del intermediario (J) seguido

por sometimiento a una reacción de Mitsunobu con fenol sustituido para proveer 2-aminopiridina-piridona (F).

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención provee bis-piridilpiridonas novedosas que son antagonistas en el receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (MCHR1), composiciones farmacéuticas que las contienen, procedimientos
5 para su preparación, y su uso en terapia y para el tratamiento de la obesidad y/o diabetes.

10

15

20

12B

P10/713F

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

217

Applicant's or agent's file reference PR62756WO	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2008/086131	International filing date (<i>day/month/year</i>) 10 December 2008 (10.12.2008)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 10 December 2007 (10.12.2007)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant GLAXO GROUP LIMITED			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).
 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | |
|---|---|
| ☒ Box No. I | Basis of the report |
| ☐ Box No. II | Priority |
| ☐ Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 15 June 2010 (15.06.2010)
	Authorized officer Yolaine Cussac e-mail: pt05.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

218

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2008/086131	International filing date (day/month/year) 10.12.2008	Priority date (day/month/year) 10.12.2007
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/14 A61K31/33 A61P5/04

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer van Laren, Martijn Telephone No. +31 70 340-9525 
---	---	--

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/086131

219

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/086131

220

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-34</u>
	No: Claims	=
Inventive step (IS)	Yes: Claims	=
	No: Claims	<u>1-34</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-34</u>
	No: Claims	=

2. Citations and explanations

see separate sheet

221

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following document:

D1: EP-A-1 741 703 (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 10 January 2007 (2007-01-10)

2. Method of Treatment.

Claims 24-26 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3. Novelty.

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and shows (see the Search Report): pyridin-2-one derivatives, where the nitrogen atom of the pyridin-2-one is connected to a phenyl or nitrogen containing six-membered aromatic ring, this ring being substituted on the para position by a further substituted oxygen atom, where the pyridin-2-one is substituted on the 4-position by a cyclic group connected to this position via a linkage of maximum three atoms, containing O,N,S and C-atoms, these compounds being useful as MCH-1 receptor antagonists.

3.1. The subject-matter of claim differs from this known in D1 in that the 3-pyridine ring connected to the pyridin-2-one is substituted on the para position by a saturated nitrogen ring, this ring being connected via the nitrogen atom, and having one nitrogen atom and between 3 and 5 carbon atoms.

The subject-matter of claim 1 is therefore new (Article 33(2) PCT).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No. 

PCT/US2008/086131

4. Inventive Step.

In the absence of any special technical effect of the compounds of the present application, the problem to be solved by the present invention is: The provision of further compounds useful as MCH-1 receptor antagonists.

4.1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-34 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT. In the light of the difference stated above between the subject-matter of the present claim 1 and the subject-matter of the closest prior art, the person skilled in the art would not consider the subject-matter of the present claim 1 when confronted with the problem as posed above and starting from the closest prior art.

However, there is no evidence on file that any of the compounds of the present invention exemplified actually solves the problem as posed above, i.e. there is no single compound falling under the scope of the present invention for which any actual activity as MCH-1 receptor antagonist has been demonstrated. Therefore the problem as posed above cannot be considered to be solved and inventive step cannot be recognised.

4.2. The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of independent claims 22-24, 27-29 and 31-34 and dependent claims 2-21, 25, 26 and 30 which are therefore also not inventive.

223

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 28 June 2010 (28.06.2010)	To: DEPPENBROCK, Bonnie L. GlaxoSmithKline Corporate Intellectual Property Department Five Moore Drive PO Box 13398 Research Triangle Park, North Carolina 27709 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
Applicant's or agent's file reference PR62756WO	
International application No. PCT/US2008/086131	IMPORTANT NOTIFICATION International filing date (day/month/year) 10 December 2008 (10.12.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:				
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative	
Name and Address GLAXO GROUP LIMITED Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 ONN United Kingdom		State of Nationality GB	State of Residence GB	
		Telephone No. 919 483 2370		
		Facsimile No. 919 483 7977		
		E-mail address usciprtp@gsk.com		
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:				
☐ the person	☒ the name	☒ the address	☒ the nationality	☒ the residence
Name and Address GLAXOSMITHKLINE LLC One Franklin Plaza 200 North 16th Street Philadelphia, Pennsylvania 19102 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US	
		Telephone No.		
		Facsimile No.		
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized		
3. Further observations, if necessary:				
4. A copy of this notification has been sent to:				
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority			
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned			
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned			
	☐ other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Forax Richard
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int
	Telephone No. +41 22 338 74 05

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/086131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 A61K31/33 A61P5/04

224

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 741 703 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 10 January 2007 (2007-01-10) abstract; claims; examples & WO 2005/085200 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]; OTAKE NORIKAZU [JP]; HAGA YUJI [JP]; NAYA AK) 15 September 2005 (2005-09-15) -----	1, 22-24, 27-29, 31-34

☐

Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 March 2009

Date of mailing of the international search report

09/04/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

van Laren, Martijn

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/086131

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 1741703	A	10-01-2007	AU	2005219784 A1	15-09-2005
			CA	2558272 A1	15-09-2005
			CN	1930126 A	14-03-2007
			WO	2005085200 A1	15-09-2005
			US	2007208046 A1	06-09-2007
WO 2005085200	A	15-09-2005	AU	2005219784 A1	15-09-2005
			CA	2558272 A1	15-09-2005
			CN	1930126 A	14-03-2007
			EP	1741703 A1	10-01-2007
			US	2007208046 A1	06-09-2007



No. 10-084485- -00000-0000

Fecha: 2010-07-12 15:48:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 225

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXOSMITHKLINE LLC

REFERENCIA	Radicación No.	10 084485
	Solicitud internacional	PCT/US2008/086131
	Fecha inicio fase nacional	10/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	009494

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

30 JUL 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11